

Zur Diagnose der Manganvergiftung

von
Karin Neumann
Medizinische Doktorin
aus Berlin

1967

1967 № 250



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41533916_0017

Aus dem Institut für gerichtliche Medizin und Kriminalistik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. Dr. E. Weinig

Zur Diagnose der Manganvergiftung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
zu Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von

Karin Neumann

aus Berlin

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen
Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. E. Wetterer
Referent: Priv.-Doz. Dr. Dr. M. Geldmacher-v. Mallinckrodt
Koreferent: Prof. Dr. Dr. E. Weinig

Tag der mündlichen Prüfung: 1. September 1967

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. <u>Einleitung und Problemstellung</u>	6
II. <u>Vorkommen und Eigenschaften des Mangans</u>	8
1) Geographisches Vorkommen	8
2) Stellung im Periodensystem	8
3) Künstliche radioaktive Isotope	9
III. <u>Wichtige manganhaltige Erze und ihre Verwendung</u>	10
IV. <u>Mangan als Spurenelement</u>	12
1) Mangangehalt von Nahrungsmitteln	14
2) Mangangehalt des menschlichen Körpers	18
a) Normalwerte	18
b) Werte bei verschiedenen Erkrankungen	22
V. <u>Die Manganvergiftung</u>	28
1) Gewerbliche Vergiftungsmöglichkeiten	28

2) Wege der Aufnahme	29
a) Respirationstrakt	30
b) Magen-Darm-Kanal	31
c) Haut	31
3) Die akute Manganvergiftung	31
4) Die chronische Manganvergiftung	33
a) Symptomatik und Verlauf	33
aa) Prodromalstadium	33
bb) Intermediärstadium	34
cc) Manifestationsstadium	37
b) Kasuistik	38
c) Zusammenstellung der bestimmten Manganwerte	50
d) Pathologische Anatomie	52
e) Pathogenese	56
f) Differentialdiagnose	59
aa) Paralysis agitans (Morbus Parkinson)	60
bb) Postencephalitischer Parkin- sonismus	61
cc) CO-Vergiftung und Parkinsonismus	61
dd) Syphilitischer Parkinsonismus	61
ee) Wilsonsche hepatolentikuläre Degeneration	62
ff) Amyotrophische Lateralsklerose	62
gg) Multiple Sklerose	63

g)	Therapie	63
h)	Prophylaxe	67
aa)	Einstellungsuntersuchungen	67
bb)	Regelmäßige Reihenuntersuchungen	67
cc)	Technische Arbeitsschutzmaßnahmen	68
dd)	Persönliche Hygiene	69
5)	Die Mangan-Pneumonie	70
6)	Vergiftungen mit Kaliumpermanganat	72
VI.	<u>Therapie mit Mangan</u>	76
VII.	<u>Diskussion und Zusammenfassung</u>	78
VIII.	<u>Literaturverzeichnis</u>	85

I. Einleitung und Problemstellung

Das Element Mangan galt lange Zeit hindurch als unschädlich für den Menschen, bis im Jahre 1837 COUPER in Glasgow die erste Manganvergiftung beschrieb. Er beobachtete die Beschwerden von fünf Arbeitern, die in einem manganverarbeitenden Betrieb tätig waren und führte die klinischen Symptome auf den Umgang mit Mangan zurück.

Erst nach über einem halben Jahrhundert, nämlich im Jahre 1901, beschrieben v.JAKSCH und EMBDEN ebenfalls einige Fälle von Manganismus. Die damals beschriebenen Fälle waren alle auf eine Tätigkeit in Mineralmühlen für Manganerze, in Batteriefabriken und in der siderologischen Industrie zurückzuführen, während die Vergiftung bei Arbeitern in Manganminen bis dahin nicht beschrieben worden war.

Eine akute Manganvergiftung wurde bisher - mit Ausnahme der Kaliumpermanganatvergiftung - nur im Tierexperiment beobachtet, wobei besonders Leberveränderungen im Vordergrund stehen.

Von besonderem Interesse ist die chronische Manganvergiftung bei Minenarbeitern und Beschäftigten der manganverarbeitenden Industrie, von der bisher circa 400 Fälle bekannt sind (BAADER 1960).

Die ersten Berichte über chronische Manganvergiftungen bei Grubenarbeitern gab 1935 DANTIN GALLEGO, ihm folgten ein Jahr später Beobachtungen von NAZIF, SCANDER

und SALLAM über Vergiftungsfälle bei ägyptischen Minenarbeitern, die 1939 von BAADER bestätigt werden konnten.

Bekannt ist, daß Mangan für den Körper eine wichtige Rolle als Spurenelement spielt und wie später angeführt werden soll, an zahlreichen Enzymreaktionen beteiligt ist. Eine genügende Aufnahme wird durch die normale Nahrung gewährleistet.

Eine therapeutische Anwendung von manganhaltigen Substanzen erfolgt kaum.

Das Ziel der Arbeit war festzustellen, ob der Mangan-gehalt der Organe und Körperflüssigkeiten als diagnostisches Hilfsmittel zum Nachweis einer Vergiftung herangezogen werden kann, wobei einerseits untersucht werden mußte, in welchen Grenzen sich der physiologische Wert bewegt und anderseits, ob dieser durch andere nichtmanganbedingte Einflüsse Änderungen erfährt.

II. Vorkommen und Eigenschaften des Mangans

1) Geographisches Vorkommen

Die Weltproduktion beträgt etwa 7 Millionen Tonnen Manganerze, wovon 3 Millionen auf die Sowjetunion entfallen (RODIER, 1955).

Die größten Abbauggebiete dort sind Tschiatouri, Nikopol im Ural, Grusinien und die Ukraine (HENTSCHEL, 1961). Die USA als einer der größten Verbraucher produzieren selbst nur 100 000 Tonnen Manganerze, Indien, Südafrika und die Goldküste zusammen etwa 2,4 Millionen Tonnen pro Jahr, während der übrige Teil auf Marokko (5 %), Brasilien (3,5 %), Ägypten (2,5 %) und Kuba (2 %) entfällt.

2) Stellung im Periodensystem

Mangan steht zusammen mit Technetium (Tc) und Rhenium (Re) in der 7. Nebengruppe des Periodensystems. Es hat die Ordnungszahl 25 und ein Atomgewicht von 54,94 und liegt in der Erdkruste mit 0,085 % vor. Das Metall ist von harter, spröder Konsistenz und grauweißer Farbe. Der Schmelzpunkt wird von TAEGER (1941) mit 1900° Celsius, in den WISS. TABELLEN von GEIGY (1960) dagegen mit 1244° Celsius angegeben. Mangan wird an feuchter Luft oxydiert und auch von stark verdünnten und schwach dissoziierten Säuren angegriffen (TAEGER 1941).

3) Künstliche radioaktive Isotope

Wir kennen als künstliche radioaktive Isotope des Mangans das ^{52}Mn , ^{54}Mn und ^{56}Mn , von denen letzteres aus natürlichem Mangan gewonnen wird und für biochemische Untersuchungen verwendet wird. Es besitzt eine sehr kurze Halbwertszeit von 2,6 Stunden, ist aber mit großer spezifischer Aktivität darstellbar. ^{52}Mn und ^{54}Mn sind schwer zu gewinnen und werden für biochemische Indikatorversuche benutzt. Man erhält sie durch Bestrahlung von Eisen und Chrom im Cyclotron, wobei aus Eisen ein Gemische von ^{52}Mn und ^{54}Mn , aus Chrom jedoch nur ^{52}Mn entsteht.

^{54}Mn ist das langlebigste radioaktive Isotop.

Therapeutische Anwendung finden diese beiden Isotope bei der Lokalbestrahlung von Lymphknoten und bei der Verteilung von kolloidalem MnO_2 im Reticulo-Endotheliale-System (WISS. TABELLEN von GEIGY, 1960).

In der folgenden Tabelle sind die physikalischen Eigenschaften der Isotope ^{52}Mn und ^{54}Mn zusammengefaßt:

Isotop	Halb- werts- zeit	Art des Zer- falls	Max.Energie der β -Strahlung	Energie der γ -Strahlung
^{52}Mn	5,7 d	$\text{K}, \beta^+, \gamma$	0,58 MeV	0,7 MeV
				0,9 MeV
				1,5 MeV
^{54}Mn	291 d	K, γ		0,84 MeV

III. Wichtige manganhaltige Erze und ihre Verwendung

Mangan kommt meist in unreiner Form vor. Seine wichtigsten Verbindungen sind:

Mn O_2	-	Braunstein
Mn_2O_3	-	Braunit
Mn_3O_4	-	Hausmannit
Mn O (OH)	-	Manganit
Mn CO_3	-	Manganspat
Mn SiO_3	-	Rhodonit
Mn S	-	Manganblende

Die häufigste Verwendung findet Mangan in Form von Braunstein. Wie BAADER (1960) erwähnt, benutzten schon Höhlenzeichner unter den praehistorischen Menschen Manganfarben aus Braunstein. Er ist ein braunschwarzes unlösliches Pulver, das in den verschiedensten Industriezweigen angewandt wird, zum Beispiel bei der Sauerstoff- und Chlorfabrikation, zum Entfärben von Glas und der Herstellung von braunen bis bordeauxroten Gläsern sowie als Glasur von Töpferwaren. Braunstein wirkt bei vielen chemischen Prozessen als Katalysator und ist in feuerfesten Materialien als Oxydationsmittel enthalten. Bei der Herstellung von Taschenlampenbatterien dient es als Depolarisationsmasse.

Die Manganerze werden im Hochofen zur Herstellung von

Eisen-, Kupfer- und Zinklegierungen, sowie für die Stahlproduktion verhüttet. Nach PENALVER (1955) benötigt man für die Herstellung von 1 t Stahl 14 kg Mangan und insgesamt sind es Tausende von Tonnen an Mangan, die jährlich in den Stahl- und anderen Metallindustrien verbraucht werden.

Erwähnenswert ist noch die zunehmende Verwendung von Manganosulfat (MnSO_4) zur Düngung von Getreide, Kartoffeln und Zitrusfrüchten. In Deutschland benutzt man es in den bayerischen Hochmooren zur Düngung der Kartoffeln. Bei den verschiedenen Pflanzen und insbesondere beim Getreide dienen Manganverbindungen zur Bekämpfung der Chlorose und Dörrfleckenkrankheit.

IV. Mangan als Spurenelement

Das Mangan, das mit der Nahrung aufgenommen und an Eiweiß gebunden wird, spielt im Organismus die Rolle eines Katalysators. Nach RAPOPORT (1962) wird es als Mn III, einer biologisch unwirksamen Form im B_1 -Plasmaglobulin transportiert. Er gibt einen Mangan-Körperbestand von 20 mg und eine Tageszufuhr von 2 - 5 mg an, während nach MOESCHLIN (1964) die normale tägliche Manganaufnahme mit der Nahrung etwa 10 mg und nach BERSIN (1963) 3 - 9 mg beträgt. Laut WISS. TABELLEN von GEIGY (1960) genügen 2 - 3 mg/die, welche durch die Normalkost gedeckt werden dürften. BERSIN (1963) spricht von einer Diatabhängigkeit der Mangan-konzentration im Blut.

An Hand von Untersuchungen wurde festgestellt, daß Mangan in verschiedenen Enzymen enthalten ist; RAPOPORT (1962) nennt hier die Peptidasen, Arginase, Malat-Enzym und die Isocitrat-Dehydrogenase. Manganabhängig sind nach BERSIN die β -Indolylacetat-Oxydase, die Carboxylase und Cellobiase, die Enolase und die Aminosäure-Permease von Asciteszellen. Mangan kann auch als Cofaktor bei intrazellulären Enzymreaktionen auftreten, wo es in zweiwertiger Form wirksam wird, meist in Konkurrenz mit Mg II. Leucin-Amino-peptidase wird nach der Auffassung von LEUTHARDT (1961) durch MnII oder MgII aktiviert. Versuche über die gegenseitige Vertretbarkeit haben aber gezeigt, daß Manganmangel nicht durch Manganmangel und umgekehrt beeinflusst werden kann, wofür RAPOPORT (1962) die beim Transport des Mangans vorlie-

gende dreiwertige, biologisch unwirksame Form in Erwägung zieht.

Eine wesentliche Beteiligung von Mangan ergibt sich bei der Spaltung von Peroxyden (HENTSCHEL, 1961), ebenso nach BERSIN (1963) bei der Biosynthese der langkettigen Fettsäuren in der Leber und der Glutaminbiosynthese im Gehirn. Das Mangan ist fähig, die Atmung und Phosphorylierung in den Mitochondrien, die durch Ca II inaktiviert worden waren, wiederherzustellen, indem es aus den Mitochondrien ein Enzym aktiviert, das den Austausch von Phosphat zwischen ADP und ATP bewirkt.

Die Äpfelsäurespaltung in CO_2 und Brenztraubensäure in Gegenwart von TPN ist eine reversible, Mn II-abhängige Reaktion (LEUTHARDT, 1961).

Bei HENTSCHEL findet sich darüber hinaus die Angabe, daß Mangan zur Mobilisierung von wirksamem Eisen aus dem Depot-Eisen benötigt wird. Versuche mit dem radioaktiven Isotop ^{56}Mn zeigten die Wirksamkeit von Mangan bei der Oxydation von Harnsäure und bei der Umwandlung von Cystein in Cystin.

Diese Erkenntnisse zeigen, wie vielseitig und wichtig die Wirksamkeit des Mangans ist, und man nimmt daher an, daß - wie BERSIN (1963) schreibt - es bei der Vergiftung wahrscheinlich zu einer Blockierung der zellständigen Enzyme kommt.

In Tierversuchen untersuchte man die Erscheinungen, die aus einem Mangan-Mangel resultierten; die wichtigsten sind bei RAPOPORT (1962) angegeben: Sterilität sowie eine Störung in der Knochenentwicklung, die mit

Verkürzung der Knochen einhergeht. Ein Mangan-Mangel spielt beim Menschen keine Rolle.

1) Mangangehalt von Nahrungsmitteln

Folgende Tabelle, die aus den WISS. TABELLEN von GEIGY (1960) übernommen wurde, gibt den Mangangehalt verschiedener Nahrungsmittel:

100 g eßbare Substanz enthalten		Mangan mg
FRÜCHTE	Ananas	1,07
UND	Äpfel (süß) frisch	0,084
FRUCHTSÄFTE	Avocado	4,2
	Bananen frisch	0,64
	Birnen "	0,064
	Brombeeren "	0,59
	Zitronen "	0,04
	Datteln getrocknet	0,16
	Erdbeeren frisch	0,06
	Grapefruit "	0,01
	Heidelbeeren "	2,3
	Himbeeren "	0,51
	Himbeersaft "	0,36-7,0
	Mandarinen	0,04
	Orangen frisch	0,025
	Orangensaft "	0,025
	Pfirsiche "	0,11
	Pflaumen "	0,096
	Preiselbeeren	0,5

	100 g eßbare Substanz enthalten	Mangan mg
FRÜCHTE	Stachelbeeren	0,04
UND	Trauben	0,083
FRUCHTSÄFTE	Wassermelonen	0,02
GEMÜSE	Blumenkohl	0,17
	Bohnen grüne, frisch	0,326
	Bohnen weiße, getrocknet	0,957
	Brunnenkresse	0,54
	Erbsen frisch	0,41
	Erbsen getrocknet	1,99
	Gurken	0,15
	Karotten frisch	0,247
	Kartoffeln "	0,173
	Kohl "	0,114
	Kohlrabi Knollen	0,083
	Kopfsalat	0,777
	Kürbis und Melone	0,04
	Löwenzahnblätter	0,3
	Mais süß	0,15
	Petersilie	0,94
	Pfefferschote	0,126
	Radieschen, Rettich	0,05
	Rüben rot	0,577
	Runkelrübe Rübe	0,04
	Blätter	1,42
	Spargel frisch	0,190
	Spinat "	0,828
	Tomaten "	0,189
	Zwiebeln	0,363

	100 g eßbare Substanz enthalten	Mangan mg
NÜSSE	Erdnüsse geröstet	1,51
	Haselnüsse	4,2
	Kastanien frisch	3,7
	Kokosnüsse "	1,31
	Mandeln	1,94
	Paranüsse	0,32
	Walnüsse	1,8
ZUCKER UND SÜSSIGKEITEN	Bienenhonig	0,209
	Gelees für Brotaufstrich	12,0
BROT, MEHL UND TEIGWAREN	Weißbrot	0,310
	Gerste, Perl-	1,684
	Haferflocken	4,945
	Roggen dunkel	3,067
	Weizen, Voll-	4,280
	Weiß-	0,713
	Reis glaciert	1,014
	Weizenkeimlinge	4,2
FETTE UND ÖLE	Butter süß	6,0
EIER,	Eier Vollei, roh	0,033
MILCH,	Kuhmilch frisch	0,002
MILCHPRODUKTE	Ziegenmilch	0,08

	100 g eßbare Substanz enthalten	Mangan mg
FLEISCH	Kalb, Leber	0,341
	Rind, Leber	0,3
	Schwein, Muskelfleisch mittelfett	0,01
FLEISCH	Austern	0,295
VON	Heilbutt	0,010
KALTBLÜTERN	Makrele	0,02
	Schellfisch frisch	0,015

Zusammenfassend kann man sagen, daß der weitaus größte Mangangehalt in Gelees für Brotaufstrich (12 mg%) und in Butter (6 mg%) zu finden ist.

Weizenkeimlinge, Vollweizen, Haselnüsse, Haferflocken und Avocado enthalten um 4 mg%, wobei Haferflocken den größten Mangangehalt von 4,945 mg % aufweisen.

Darunter liegen dann Kastanien, Roggen und Heidelbeeren, während sich bei Erbsen, Mandeln, Gerste, Erdnüssen, Runkelrübenblättern, Kokosnüssen, Ananas, weißen Bohnen und Spinat Manganwerte um 1 mg% finden.

Geringere Manganmengen enthalten die restlichen aufgeführten Nahrungsmittel.

2) Mangangehalt des menschlichen Körpers

a) Normalwerte

Der Normalwert für den Blut-Mangangehalt wird nach WOLF (1948) mit 0,3 $\gamma\%$ angegeben, wobei der Mittelwert für den weiblichen Organismus bei 0,15 $\gamma\%$ und für den männlichen Organismus bei 0,17 $\gamma\%$ liegt. Nach KEHOE (1940) findet sich Mangan sowohl im Plasma (0,004 - 0,010 mg%) als auch im Vollblut (0,015 - 0,033 mg%). Die Konzentration ist diätabhängig und kann beim Herzinfarkt bis auf ca. 0,02 mg% ansteigen, da der infarzierte Muskel Mn II verliert.

TIPTON (1960) gibt in ihrer Arbeit eine Zusammenstellung über Gewebeuntersuchungen bei 121 Erwachsenen (über 20 Jahre) und 67 Kindern und Jugendlichen (unter 20 Jahre), wobei sie nach den Todesursachen in verschiedene Gruppen einteilt. Die erste Gruppe umfaßt Untersuchungen nach tödlichen Unfällen ohne Kenntnis irgendwelcher Grundleiden, so daß sie zu den Normalwerten gerechnet werden müssen. Insgesamt wurden 17 Elemente in 11 Gewebearten untersucht, wovon im Rahmen dieser Arbeit nur die Mangawerte von Interesse sind und in folgender Tabelle zusammengefaßt sind:

Organ	Zahl der Fälle	Mn mg% bezogen auf das Frischgewicht
<u>Aorta</u>	65	0,001 - 0,110
<u>Gehirn</u>	75	0,006 - 0,042

Organ	Zahl der Fälle	Mn mg% bezogen auf das Frischgewicht
<u>Herz</u>	86	0,007 - 0,048
<u>Niere</u>	87	0,033 - 0,220
<u>Leber</u>	88	0,039 - 0,500
<u>Lunge</u>	87	0,005 - 0,068
<u>Ovar</u>	9	0,010 - 0,035
<u>Pankreas</u>	85	0,010 - 0,320
<u>Prostata</u>	26	0,003 - 0,110
<u>Milz</u>	84	0,002 - 0,110
<u>Hoden</u>	42	0,007 - 0,025

Andere Autoren geben zum Beispiel für die Leber weitere Werte an. Sie enthält Spuren bis 2,0 mg% Mangan bezogen auf das Trockengewicht (BRÜCKMANN, 1939; SHELDON, 1931) und hat einen auf das Frischgewicht bezogenen Gehalt von 0,01 - 0,4 mg% (KEHOE, 1940; DUBUISSON, 1929; REIMANN, 1920).

BRÜCKMANN und ZONDEK (1939) fanden in Abhängigkeit vom Lebensalter folgende Werte (in mg% bezogen auf das Trockengewicht):

Neugeborenes	0,48
3 Tage	0,65
9 Tage	0,82
15 Tage	1,0

18 Monate	1,0
20 Monate	0,91
2 Jahre	0,48
4 Jahre	0,74
7 Jahre	1,0
26 Jahre	0,45
38 Jahre	0,65
44 Jahre	0,54
70 Jahre	0,52

Die Abhängigkeit des Mangangehaltes der Leber vom Lebensalter wird von BILEK, MISCHEL, PISKAZEK und ROTHE (1960) bestätigt, die 99 menschliche Lebern nach der colorimetrischen Permanganat-Methode nach SANDELL untersuchten, wobei sich zeigte, daß von der Geburt bis zum 30. Lebensjahr der Mangangehalt der Leber absinkt, um bis zum 70. Lebensjahr wieder anzusteigen. Im Kindesalter und während der Geschlechtsreife ist der Gehalt der weiblichen größer als derjenige der männlichen Leber, während das Verhältnis im hohen Alter umgekehrt ist. Der absolute Mangangehalt ist in der zweiten Lebenshälfte höher als in den ersten 5 Lebensjahrzehnten, außerdem ist der Wert beim männlichen Organismus wegen des höheren Organgewichtes größer als beim weiblichen Organismus.

Für weitere Organe werden folgende Werte angegeben:

bezogen auf das
Frischgewicht

<u>Magen</u>	0,03 mg%	
<u>Darm</u>	0,035 mg%	REIMANN und MINOT
<u>Pankreas</u>	0,076 mg%	(1920)
<u>Milz</u>	0,02-0,05 mg%	

<u>Niere</u>	0,06-0,17 mg%	KEHOE
<u>Nebenniere</u>	bis 2,0 mg%	(1940), REIMANN u. MINOT

<u>Lunge</u>	0,022 mg%	KEHOE (1940)
<u>Gehirn</u>	0,03 mg%	WISS.TABELLEN GEIGY (1960)
<u>Hypophyse</u>	bis 0,8 mg%	SHELDON u. RAMAGE (1931)
<u>Thymus</u>	0,11-0,35 mg%	DUBUISSON (1929)

Spuren wurden gefunden in Schilddrüse, fetalem Thymus,
Knochen und Uterus.

<u>Herzmuskel</u>	0,032 mg%	KEHOE (1940)
	Spuren im Trockengewicht (SHELDON u. RAMAGE)	

<u>Skelettmuskel</u>	0,05 mg%	KEHOE
	Spuren im Trockengewicht (SHELDON u. RAMAGE)	

<u>Gallensteine</u>	0,0712 g% Asche	MÜLLER (1936)
	0,00292 g/1000 g Stein	

Asche von Hornsubstanzen 0,72 % BABICKA (1943)

Organ	Zahl der Fälle	Mangan mg% bezogen auf das Trockengewicht	Frischgewicht
<u>Niere</u>			
A	54	0,49	0,612
B	19	0,52	0,65
<u>Herz</u>			
A	46	0,22	0,275
B	18	0,19	0,237
<u>Gehirn</u>			
A	48	0,23	0,287
B	18	0,22	0,275
<u>Milz</u>			
A	47	0,16	0,20
B	18	0,12	0,15
<u>Pankreas</u>			
A	33	0,37	0,46
B	16	0,62	0,775
<u>Nebenniere</u>			
A	17	0,32	0,40
B	12	0,22	0,275
<u>Lunge</u>			
A	51	0,24	0,30
B	20	0,21	0,26
<u>Jejunum</u>			
A	16	0,24	0,30
B	13	0,34	0,425
<u>Schilddrüse</u>			
A	17	0,28	0,35
B	11	0,22	0,275

BUTT und seine Mitarbeiter geben außerdem eine Übersicht über Organwerte bei der BANTU-Siderose - eine in Südafrika beobachtete Erkrankung (HIGGINSON u.a. 1953) - der Haemochromatose und der Sichelzellanämie.

Organ	Zahl der Fälle	Mangan mg% bezogen auf das Trockengewicht	Frischgewicht
<u>Leber</u>			
A	6	0,55	0,687
B	10	0,40	0,50
C	6	0,72	0,90
<u>Pankreas</u>			
A	4	0,51	0,86
B	7	0,27	0,337
C	5	0,75	0,937
<u>Jejunum</u>			
A	5	0,79	0,987
B	2	0,14	0,175
C	3	0,36	0,450
<u>Herz</u>			
A	5	0,42	0,570
B	7	0,19	0,237
C	5	0,16	0,200
<u>Milz</u>			
A	6	0,41	0,502
B	7	0,20	0,250
C	3	0,24	0,300

- A = BANTU-Siderose
B = Haemochromatose
C = Sichelzellanaemie

Bei TIPTON (1960) finden sich weitere Angaben über Gewebeuntersuchungen, wobei sie nach den Todesursachen in folgende Gruppen einteilt:

- A = Herz- und Kreislauferkrankungen
B = Alkoholismus, Lungenoedem, Lungenembolie u.a.

Organ	Zahl der Fälle	Mangan mg%, bezogen auf das Frischgewicht
<u>Aorta</u>		
A	13	0,001 - 0,110
B	6	0,001 - 0,025
<u>Gehirn</u>		
A	14	0,006 - 0,032
B	11	0,017 - 0,045
<u>Herz</u>		
A	19	0,005 - 0,033
B	11	0,020 - 0,057
<u>Niere</u>		
A	18	0,021 - 0,180
B	12	0,040 - 0,230

Organ	Zahl der Fälle	Mangan mg%, bezogen auf das Frischgewicht
-------	-------------------	--

Leber

A	19	0,048 - 0,155
B	12	0,064 - 0,580

Lunge

A	19	0,007 - 0,072
B	12	0,009 - 0,740

Ovar

A	3	0,009 - 0,020
B	1	- -

Pankreas

A	14	0,049 - 0,310
B	10	0,011 - 0,250

Prostata

A	6	0,007 - 0,021
B	3	0,007 - 0,016

Milz

A	20	0,004 - 0,076
B	12	0,005 - 0,036

Hoden

A	10	0,007 - 0,035
B	5	0,009 - 0,155

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß bei verschiedenen Erkrankungen eine Erhöhung des Mangangehaltes einzelner Organe feststellbar ist. So finden sich bei der Laennec' Cirrhose Werte, die etwa um eine Zehnerpotenz über dem Normalgehalt liegen, in fast allen Organen (Niere, Milz, Pankreas, Leber, Lunge, Herzmuskel und Gehirn), während bei der Sichelzellanaemie nur in Herzmuskel, Milz und Pankreas und bei Lungenodem beziehungsweise Lungenembolie nur in der Lunge erhöhte Werte nachzuweisen waren.

V. Die Manganvergiftung

1) Gewerbliche Vergiftungsmöglichkeiten

In der Industrie bieten sich überall dort Möglichkeiten einer Intoxikation, wo ständig Manganstaub oder manganhaltige Dämpfe inhaliert werden.

Häufige Vergiftungen zeigen sich daher bei den Arbeitern in den Manganminen, da es beim Abbau des Mangans zur großen Staubentwicklung kommt. BOYER (1954) untersuchte Vergiftungsfälle aus den Manganminen von Süd-Marokko und konnte feststellen, daß besonders der Bergarbeiter hinter dem Häuer durch die Aufnahme großer Staubmengen mehr gefährdet ist als jeder andere. Die Einführung des Preßluftbohrers brachte gleichzeitig eine größere Vergiftungsgefahr für den Bergarbeiter. Das Manganerz wird durch den Preßluftbohrer in feinste Partikelchen zerteilt und kann daher leicht inhaliert werden. RODIER (1955) erwähnt in seinem Bericht über die Vergiftungen in marokkanischen Manganminen, daß der größte Teil der erkrankten Arbeiter Preßluftbohrer benutzte. In Übereinstimmung damit konnte PENALVER (1955) berichten, daß in Minen, wo Preßluftbohrer nicht benutzt wurden, keine Manganintoxikationen auftraten.

Ebenso gefährdet wie die Bergarbeiter sind die Arbeiter in den Manganmühlen.

Eine Gefahr besteht auch für jene Arbeiter, welche mit dem Verladen, Sortieren und Verpacken von Manganerz und -Salzen oder mit der Trocknung von Manganhydroxyd-

schlamm beschäftigt sind.

Intoxikationsmöglichkeiten entstehen auch bei der Herstellung von Stahl und Mangan-Legierungen, da es hierbei zur Bildung manganhaltiger Dämpfe kommt.

In der Drahtindustrie benutzt man Elektroden mit einem Manganmantel, ihre Herstellung und Verwendung kann ebenfalls zu Vergiftungen führen.

OLTRAMARE u.a. (1963) berichten über Manganintoxikationen bei zwei Lichtbogenschweißern.

Zu erwähnen ist auch die keramische Industrie, da auch hier durch die Verwendung des Braunsteins als Glasmacherseife eine Gefährdung gegeben ist.

Eine neue Vergiftungsquelle sieht BAADER (1961) in einer Anwendung von Manganosulfat zur Düngung. Über einen Vergiftungsfall bei der Herstellung von Düngemitteln schreibt SCHÜRMANN (1956), worauf später noch genauer eingegangen werden soll.

Die Verwendung des neuen Antiklopfmittels MCT (Mangancyclopentadienyltricarbonyl) kann durch das Einatmen von Auspuffgasen eine neue Quelle der Intoxikation darstellen, wie dies bereits ARKHIPOVA (1963) an Tierversuchen nachweisen konnte.

2) Wege der Aufnahme

Übereinstimmend findet sich die Beobachtung, daß die größte Rolle bei der Manganvergiftung die Arbeiten mit

pulverisiertem Erz spielen. Neben den sogenannten Braunsteinmüllern sind also besonders auch diejenigen Arbeiter gefährdet, die mit der Herstellung, Pulverisierung und Verpackung des Manganerzes beschäftigt sind. Die Exposition betrifft aus diesem Grunde darüber hinaus jene Arbeiter, die in den Häfen Manganerze löschen und verladen (TAEGER, 1941).

a) Respirationstrakt

Die Aufnahme durch den Respirationstrakt, das heißt durch Einatmen über die Lungen, wird von TAEGER (1941), HEINE (1944) und PENALVER (1955) als die häufigste Art angegeben; manche Autoren vertreten sogar die Meinung, es gäbe nur diesen Weg (PENALVER), HEINE dagegen beschreibt drei Wege der Aufnahme, jedoch muß bei der Inhalation in der Luft eine Mindestkonzentration von 30 mg/m^3 Mangan vorliegen. Er ist der Auffassung, daß das aufgenommene Mangan in der Lunge zusammen mit Sauerstoff in die zweiwertige Form übergeht.

LEHMANN (1961) hat den Gehalt der Atemluft an Mangan nach der Ex- und Inspiration gemessen und dabei festgestellt, daß 6 % mit dem Mund ausgeatmet werden, 79 % in den oberen Atemwegen abgelagert wird. Im Gegensatz dazu werden bei der Atmung durch die Nase 3 - 10 % ausgeatmet, während 50 % im Nasenraum und der Rest in den tiefen Luftwegen zurückgehalten wird.

Nach PENALVER (1955) bevorzugt das Mangan nach Eintritt in die Blutbahn besonders die Nervenzellen der Hirnbasis und den oberen Teil des Rückenmarks.

b) Magen-Darm-Kanal

Die Manganaufnahme durch den Magen-Darm-Kanal tritt weit zurück gegenüber derjenigen durch den Respirations-trakt. HEINE (1944) nimmt an, das Mangan würde im Magen durch die Salzsäure in Mangan-Chlorid umgesetzt oder Mangan-Dioxyd unter Chlorentwicklung gelöst, und es werde in dieser Form resorbiert.

c) Haut

HEINE erklärt die Resorption durch die Haut derart, daß Ferromangan eventuell unter Mithilfe der Fettsäuren zu Fe_2O_3 und MnO_2 gespalten wird und dann vom Körper aufgenommen werden kann.

Im Gegensatz hierzu behauptet PENALVER, daß sich die Resorption durch die Haut als Weg der Manganaufnahme als falsch erwiesen hat.

3) Die akute Manganvergiftung

Eine akute Manganintoxikation spielte bisher - mit Ausnahme der Kaliumpermanganatvergiftung - keine Rolle, und die meisten Autoren halten sie, wie HENTSCHEL (1961) schreibt, für wenig wahrscheinlich.

In Tierversuchen konnte man durch parenterale Gabe von Mangansalzen eine Reihe von akuten und subakuten Vergiftungen hervorrufen, auf die hier kurz eingegangen werden soll.

GMELIN (1961) konnte nach einer Fütterung von Hunden mit Mangansulfat eine Gastritis beobachten, während aber das Charakteristikum der akuten Manganvergiftung die Leberveränderungen sind.

RAO (1931) fand bei seinen Untersuchungen nekrotische Veränderungen in der Peripherie des Leberläppchens und HENDRYCH u. KLIMESCH (1935) beschreiben Schädigungen der periportalen Felder durch vacuolige oder fettige Degeneration.

Diese Leberveränderungen konnten auch durch die Versuche von HEINE (1944) bestätigt werden, der neben der peroralen Applikation zusätzlich hohe Mangadosen transdermal verabreichte. Bei diesen genannten Experimenten kam es klinisch zu keinen zentralnervösen Ausfallerscheinungen.

TOLGSKAJA (1952) und MATSUMARA berichten über Gehirnuntersuchungen an Kaninchen, Katzen und Hunden. Bei einer einmaligen suboccipitalen Injektion von $MnCl_2$ kam es zu Entzündungsreaktionen mit Infiltrationen, perivaskulärem Oedem und Thromben in sämtlichen Gehirngefäßen.

LA TORRACCA (1961) experimentierte mit Kaninchen und Hunden, denen er 100 - 300 mg $MnCl_2$ /kg Körpergewicht intraperitoneal verabreichte. Klinisch stellten sich Cyanose, Dyspnoe, Trmor, Krämpfe und Kontrakturen ein und histopathologisch fanden sich ebenfalls degenerative Leberveränderungen. Bei weiteren Versuchen (1962) mit zwei Gruppen von Kaninchen, wobei eine Gruppe mit Leberschutzpräparaten vorbehandelt wurde, zeigte sich, daß bei den vorbehandelten Tieren die histotoxische Reaktion geringer war.

4) Die chronische Manganvergiftung

a) Symptomatik und Verlauf

Die chronische Manganvergiftung ist eine relativ selten auftretende Intoxikation, nach BAADER (1960) sind bis heute cirka 400 vergiftungsfälle beschrieben worden.

Die Krankheit zeigt einen progredienten Verlauf und bietet das typische Bild des Manganismus, auf dessen vielfältige Symptomatik hier näher eingegangen werden soll:

Die ersten Symptome zeigen sich meist ein bis zwei Jahre nach Beginn des Kontaktes, können sich aber auch schon nach einigen Monaten plötzlich einstellen. Sehr selten beobachtete man das erste Auftreten von Vergiftungserscheinungen erst nach mehreren Jahren. Eine gewisse Disposition muß hierbei mit in Betracht gezogen werden, da bei gleicher Gefährdung immer nur einige Arbeiter erkranken.

Die Einteilung des Krankheitsbildes in drei Stadien (RODIER, 1955; PENDEFUNDA, 1959) erscheint zweckmäßig und wird aus diesem Grunde hier zur besseren Darstellung der Symptomatik übernommen.

aa) Prodromalstadium

Subjektive Erscheinungen wie allgemeine Schwäche, Appetitlosigkeit, Müdigkeit und Schwäche in den Beinen sowie Bewegungsarmut zeichnen das Prodromalstadium aus. Die Patienten wirken apathisch und stumpfsinnig, sie ma-

chen oft eine Periode der "Mangan-Pschose" durch, in der sie depressiv, reizbar und aggressiv sind.

PENALVER (1955) berichtet von Patienten, die zu impulsiven Handlungen verleitet wurden; hierbei hatte zum Beispiel einer den Wunsch, fortwährend zu tanzen. Weiter wurden Euphorie, Zerstreuung, geistige Verwirrung und Halluzinationen beobachtet. PENALVER weist darauf hin, daß in dieser Frühphase des Manganismus die Gefahr des Begehens von Verbrechen als Ausdruck der intensiven psychischen Impulshandlung besteht.

Der Gang wird taumelnd, die Sprache abgehackt und die Patienten klagen über eine Verminderung des Geschlechtstriebes (RODIER, 1955), mangelnde Erektion und starkes Schwitzen post coitum. BAADER (1960) erwähnt 4 Ehescheidungen wegen ungenügender Befriedigung der Ehefrauen. TAEGER (1941), der ebenfalls von Potenzstörungen berichtet, fand andererseits in anderen Fällen eine gesteigerte Libido mit Ejaculatio praecox.

Häufig beobachtet man auch eine auffallende Somnolenz, die später durch hartnäckige Schlaflosigkeit abgelöst wird. BITTRICH (1956) berichtet über Schwindel, Kopfschmerz und Unsicherheit beim Laufen und Bücken.

Die Reihenfolge und Stärke der einzelnen Symptome kann jedoch sehr verschieden sein.

bb) Intermediärstadium

In zunehmendem Maß kommt es nun zum Auftreten objektiver Symptome, die der intermediären Phase zuzuordnen sind.

Zuerst zeigen sich Sprachstörungen, das heißt, die Stimme wird monoton, die Worte schwer und unartikulierte, und die Patienten sind nicht mehr fähig, laut zu sprechen. Viele beginnen, besonders beim Befragen, zu stottern, wofür BAADER (1960) die Bezeichnung "Mangan-Stottern" prägte. Der Patient wiederholt den Anfang des Satzes mehrmals, um ihn dann schußartig zu beenden. TAEGER (1941) berichtet von einem "Psellismus manganalis", hierbei beginnen die Erkrankten ohne Schwierigkeiten zu sprechen, müssen dann aber mitten im Satz unterbrechen.

Die Bewegungen der Zunge und Lippen sind sehr eingeschränkt, meist ist das Herausstrecken der Zunge und das Schlucken erschwert. Charakteristisch für den Mangankranken ist die Verarmung der Mimik, allgemein als "Maskengesicht" bezeichnet, wobei jeder emotionelle Ausdruck verschwunden zu sein scheint und an das Bild einer Encephalitis erinnert wird. Diese Eintönigkeit im Ausdruck kann bei geringsten Anlässen durch plötzliches Zwangslachen beziehungsweise Zwangsweinen unterbrochen werden.

Euphorie kann vorhanden sein, während die geistigen Funktionen meist normal sind. TAEGER erwähnt jedoch eine häufig vorkommende Gedächtnisschwäche mit verminderter Merkfähigkeit und Schwierigkeiten beim Kopfrechnen.

Der Bewegungsablauf wird langsamer und unsicherer, wodurch mehrere Arbeitsunfälle zu verzeichnen waren. Andere Patienten wiederum haben Schwierigkeiten beim Essen, wobei die Ursache nicht in dem bestehenden feinkohärenten Trismus liegt, sondern in der Unbeholfenheit der Bewegungen, da in dieser Phase der Hypertonus der Muskulatur überwiegt (RODIER, 1955).

Nach HILPERT (1941) kann das Zittern zeitweise sistieren und erst bei Lagewechsel, Abkühlung, Anstrengung oder affektiver Erregung wieder auftreten beziehungsweise sich verstärken. TAEGER (1941) spricht von einem groben Aktionstremor, der bei angespannter Haltung und koordinierten Bewegungen Kopf, Rumpf, Arme und Beine erfassen kann, sowie von einer Ataxie besonders bei Zweckbewegungen.

Als Charakteristikum wird immer wieder geschildert die deutliche Adiadochokinese: Die Patienten sind nicht in der Lage, entgegengerichtete Bewegungen, wie Supination und Pronation, zügig auszuführen.

Die Schwierigkeiten beim Hinsetzen oder Treppensteigen werden immer größer, es zeigt sich eine auffallende Pro-, Retro- und Lateropulsion. Die Betroffenen müssen, wenn sie einen Abhang herunterlaufen, rennen, um nicht nach vorwärts zu fallen, desgleichen haben sie bei Annäherung an eine Wand oder beim Treppensteigen das Gefühl, nach hinten fallen zu müssen, manche fallen selbst aus dem Stand nach rückwärts, Kehrtwendungen bedeuten ebenfalls eine große Schwierigkeit für sie.

Bei der neurologischen Untersuchung kann man in diesem Stadium eine Steigerung der Reflexe der unteren Extremitäten als Zeichen degenerativer Prozesse in der Capsula interna feststellen, oft finden sich Fuß- und Patellarkloni. TAEGER (1941) beobachtete positive pathologische Reflexe wie Babinski, Oppenheim, Rossolimo und Mendel-Bechterew, während das Rhombergsche Zeichen positiv wie negativ sein kann.

cc) Manifestationsstadium

In einigen Monaten kommt es durch Verstärkung der subjektiven und objektiven Symptome zur Manifestation des Manganismus.

Vorherrschend in dieser Hauptphase ist die muskuläre Hypertonie. Charakteristisch ist der Gang: Er wirkt breit und steifbeinig, wobei nur die Fußspitze und -kante den Boden berühren, die Schritte sind kurz und zögernd. Diesen für den Mangankranken so typischen Gang beschreibt schon v. JAKSCH (1910) und bezeichnet ihn als "Hahnentritt", während BAADER (1960) ihn besser mit einem "Spitzentänzergang" vergleicht. Die Patienten benutzen zur Fortbewegung Stöcke, manche schleudern die Füße nach vorn und beschreiben mit diesen einen Halbkreis, andere erheben die Arme seitlich und führen mit den Unterarmen Abwärtsbewegungen aus, um auf diese Weise das Gleichgewicht zu halten. Sie sind auch nicht imstande, bei intakter Muskelkraft - die grobe Kraft ist anfangs noch normal und erst später vermindert - leichte Gewichte zu heben, da sie die Balance verlieren, und schon ein leichter Stoß sie umfallen läßt.

Auch in Ruhe ist der Muskeltonus erhöht, BAADER (1960) beschreibt eine bisweilen auftretende athetoide Handhaltung mit Verkrampfung der Finger, die sich nur mit Hilfe der anderen Hand lösen läßt, während EHRHARDT (1960) einen Dauerkampf beider Hände beobachtete. RODIER (1960) erlebte bei einem Patienten durch Hypertonus und Kontraktion ein krampfhaftes Verschließen des Mundes, im anderen Fall einen nahezu permanenten Verschluß des Augenlides.

Die Schriftproben spiegeln den Spannungszustand der Arm- und Handmuskulatur wider. Die Buchstaben und Worte sind teils unleserlich, teils wackelig, beginnen normal groß und werden zum Ende immer kleiner (Mikrographie). Viele Patienten sind unfähig, zügig zu schreiben und ruhen zwischendurch aus (BAADER, 1960).

Der starre Gesichtsausdruck ist noch ausgeprägter und jegliche Gesichtsbewegungen verschwinden. Nach TAEGER (1941) gibt es einige Fälle, bei denen infolge der Kontraktur des Sternocleidomastoideus ein spastischer Schiefhals resultierte.

Bezüglich der Störungen des vegetativen Nervensystems zeigen sich neben Hunger- und Durstgefühl gelegentlich stark vermehrter Speichelfluß und Schweißausbrüche (TAEGER).

Zur Bestätigung und eventuellen Erweiterung der Symptomatik sei nun in chronologischer Folge auf die untersuchten Fälle der neueren Zeit eingegangen:

b) Kasuistik

1921 gibt DAVIS einen Bericht über 2 Vergiftungsfälle bei Arbeitern in einer Bessemerstahlfabrik. Die Symptomatik zeigt, außer den bisher genannten Erscheinungen, keine Besonderheiten. Eine vorhandene Erythrocytose von 5,6 und 6,4 Millionen Erythrocyten wird auf die gleichzeitig bestehende CO-Vergiftung zurückgeführt. Die Untersuchungen am Arbeitsplatz ergeben einen Mangangehalt der Dämpfe von 18,72 % und des Staubes auf dem Ofen von 38,16 %.

1934 erwähnen CANNAVAN, COBB und DRINKER den Fall eines 55-jährigen Mannes, bei dem nach viereinhalbjähriger Tätigkeit die ersten Vergiftungserscheinungen auftraten. Diese zeigten sich in einer Ungeschicktheit beim Gehen, in der Neigung nach vor- und rückwärts zu fallen sowie in nachts auftretenden krampfartigen Schmerzen in den Fersen.

Nach mehreren Jahren verstarb der Patient an einem Herz- und Nierenleiden, eine anschließend durchgeführte Sektion bot das Bild einer Hirnatrophie mit Dilatation der Seitenventrikel und Verkleinerung der Stammganglien. Hierauf wird an anderer Stelle noch genauer eingegangen.

1939 hatte BAADER die Möglichkeit, als Sachverständiger 30 Manganvergiftete zu untersuchen, die in den neuen Mangangruben der Sinai-Halbinsel arbeiteten und alle das klassische Bild des Manganismus boten. Bei den Arbeitern mit Preßluftschlämmern zeigten sich schon nach wenigen Monaten Gehstörungen. Erstmals traten hier auch Zusammenhänge zwischen der Manganintoxikation und Kleptomanie auf. Einige Jahre später konnte SCHULER auf einem Kongreß in Chile diese Angaben bestätigen, indem er mehrere Arbeiter mit Kleptomanie vorstellte, die in den chilenischen Gruben arbeiteten.

1949 geben MULLER und TISSIE folgenden Bericht über eigene Untersuchungen: Ein Patient arbeitete 15 Monate am Trockenofen, ein anderer 3 Jahre in allen Abteilungen der Fabrik. Im Jahre 1937, also 5 Jahre nach Beendigung der Arbeit, traten die ersten Symptome mit Schmerzen, Krampfgefühlen und Gehbehinderung auf. 1948 hatte sich das Krankheitsbild derart verschlechtert, daß beide Patienten nach 11 Jahren 100%ig arbeitsunfähig waren.

1954 veröffentlicht BOYER seine Untersuchungsergebnisse von 6 vergifteten marokkanischen Minenarbeitern im Alter von 20 bis 35 Jahren und mit einer Expositionsdauer zwischen 8 Monaten und 3 1/2 Jahren. Alle Patienten waren vorher gesund. An Hand des Befundes eines dieser Arbeiter, der übereinstimmende Werte mit den übrigen Vergifteten zeigt, soll hier die Veränderung im Metabolismus gezeigt werden:

Grundumsatz	+ 19 %
17 Ketosteroide	8 mg% ²⁴ Std
Hypernatritie	
Hypokaliaemie	
Sulfat im Urin	
Bordet Wassermann	+++
Polyglobulie	5 580 000
Lymphocytose	
Mn-Nachweis in Faeces	positiv
(keine Angabe von Werten)	

RODIER, der 1955 ebenfalls in Marokko Untersuchungen an 150 Patienten vornehmen konnte, faßte seine Ergebnisse in den folgenden Tabellen zusammen.

Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die Symptomatik der Prodromalphase:

Tab. 1 Subjektive Symptome

Sexuelle Symptome	83 %
Schwäche	77 %
Somnolenz	57 %
Anorexia	56 %

Subjektive Symptome

Muskelschmerzen	51 %
Kopfschmerzen	38 %
Reizbarkeit	16 - 5 %
Ermüdung	11 %

Aus Tabelle 2 sind die objektiven Symptome der intermediären Phase ersichtlich:

Tab. 2 Störungen in der Intermediärperiode

Ungeschicktheit in der Bewegung	82 %
Gesteigerte Reflexe der unteren Extremitäten	74 %
Hyperemotionalismus	71 %
Sprachstörungen	70 %
Maskengesicht	65 %
Spastisches Lachen	47 %
Schwierigkeiten bei verschiedenen Bewegungen	45 %
Spastisches Weinen	32 %
Adiadochokinese	30 %

Aus dieser Zusammenstellung geht hervor, daß bei den marokkanischen Mangankranken im ersten Stadium die sexuellen Symptome überwiegen und im Intermediärstadium die Hypertonie der Muskulatur den Bewegungsablauf

beeinflusst.

Bei Untersuchungen an kubanischen Arbeitern konnte PENALVER 1955 neben den genannten Symptomen Veränderungen an der Haut in Form von Furunkulosen, parasitärer Acromie, Ekzemen und Pilzinfektionen beobachten.

Im Jahre 1956 berichtet BITTRICH über bisher in der Literatur noch nicht erwähnte otologische Untersuchungen an 2 Patienten:

Fall 1: Der damals 46-jährige Mann arbeitete 3 Jahre und 4 Monate als Kranschwier in einem Ferrolegierungswerk. Nach 14 Monaten traten die ersten Symptome auf mit Schwindel und Gleichgewichtsstörungen, sowie Unsicherheit beim Bücken und Laufen. Der Mangan-Blutspiegel war auf 200 μ % und die Ausscheidung im Stuhl auf 1200 μ % angestiegen. Die geräuschaudiometrische Untersuchung nach LANGENBECK ergab eine "Ganglion-Nervenschädigung", die Vestibularisprüfung einen richtungsbestimmten Spontannystagmus.

Fall 2: Ein 62-jähriger Arbeiter war 3 Jahre und 4 Monate als Beschickungsfahrer im Ferrolegierungswerk beschäftigt. 1951 brach er plötzlich zusammen, nachdem er bereits Wochen vorher über unklaren Schwindel geklagt hatte. In der Folge kam es zu Kopfschmerzen und Schwindel besonders beim Bücken und beim Aufrichten aus der Horizontalen, außerdem zu Ohrensausen und Brechreiz. Der Blut-Manganspiegel war bei quantitativer

und qualitativer Bestimmung auf 13,8% und die Ausscheidung im Stuhl auf 3000,8% angestiegen. Die Vestibularisprüfung zeigte einen Provokationsnystagmus, besonders eines in Form nach unten gerichteten Vertikalnystagmus. Es waren also in beiden Fällen deutliche Zeichen einer zentralen Vestibularisstörung vorhanden.

1956 wird von SCHÜRMANN ausführlich der erste Vergiftungsfall aus der Düngemittelindustrie beschrieben: Der damals 49-jährige Patient bediente die Manganglühöfen und Manganmühlen und erkrankte nach 2 Jahren plötzlich mit Zittern der Hand besonders nachts, Tremor mit Pillendrehbewegung, Tränen- und Speichelfluß, Hyperhidrosis und seltenem Lidschlag.

Untersuchungsergebnisse:

Die Leberfunktionsprüfungen waren positiv.

Das Differentialblutbild zeigte eine Lymphocytose von 58 %. Spektrometrische Untersuchungen des Blutes ergaben eine Vermehrung des Mangangehaltes mit quantitativen Werten von 2,6% bzw. 2,3% Mangan.

Anamnestisch ist bemerkenswert, daß der Patient nur selten eine Kolloidfiltermaske trug, sich unnötig im Arbeitsraum aufhielt und die notwendige Vorsicht und persönliche Hygiene vermissen ließ.

Bei einem von SCOBOR 1957 beobachtetem Fall entwickelte sich nach einer Expositionsdauer von 3 Jahren das volle Krankheitsbild; leichte Initialsymptome dagegen waren schon nach einigen Monaten aufgetreten.

Zur gleichen Zeit veröffentlichten SCHULER und seine Mitarbeiter ihre Untersuchungen von 15 Vergiftungsfällen in einer chilenischen Mine. Hierbei betrug die Expositions-

dauer unter primitiven Arbeitsbedingungen durchschnittlich 8 Jahre und 2 Monate (Minimum 9 Monate, Maximum 16 Jahre). Bei 6 Patienten kam es neben den schon beschriebenen Symptomen zu Halluzinationen, 9 Arbeiter klagten über Parästhesien und 4 Patienten über Libidostörungen. Wichtig erscheint neben den ZNS-bedingten Symptomen der Befund einer Funduskopie mit einer Erweiterung der Retinavenen.

1959 liefern PENDEFUNDA u.a. einen umfassenden Bericht über 14 Vergiftungsfälle, die sie in 3 Kategorien teilten:

- 7 Fälle mit asthenischem Syndrom
- 2 Fälle mit neurologischem Zeichen
- 5 Fälle mit eindeutigen Vergiftungserscheinungen

In der ersten Gruppe standen die sexuellen Störungen im Vordergrund, obwohl alle Patienten jüngeren Alters waren.

Bei der zweiten und dritten Gruppe waren die Leberfunktionsproben positiv. Die Katalasebestimmung lieferte meist einen niedrigen katalytischen Index. In den meisten Fällen überstieg die Porphyrinurie die Norm. Der Mangan-gehalt im Blut lag in einem Fall unter 50% (46,9%) und stieg in anderen Fällen bis zu 600%. Im Liquor fanden sich in zwei Fällen Spuren von Mangan, während TAEGER (1941) im Liquor meist keine Veränderungen, nur gelegentlich Eiweißvermehrung finden konnte.

Im EEG konnte 1960 GINSBURG bei 9 von 14 Vergiftungsfällen mit manifestem Manganismus einen reduzierten Alpha-Rhythmus als Ausdruck diffuser Veränderungen der Rinden-

potentiale feststellen. Bei 6 von insgesamt 42 Patienten rief eine rhythmische Photostimulation einen Lid-Photomyoklonus hervor.

Im gleichen Jahr bringen WASSERMANN und MIHAIL einen zusammenfassenden Bericht über 827 von ihnen untersuchte Minenarbeiter. Es fanden sich 59 Fälle (27,1 %) mit den Zeichen einer chronischen Manganvergiftung, welche die Autoren entsprechend den Ergebnissen der klinischen Untersuchungen, ebenso wie PENDEFUNDA (1959), in drei Gruppen einteilen:

20 Fälle	(2,4 %)	mit asthenischem Syndrom
18 Fälle	(2,1 %)	mit beginnendem extrapyramidalem Syndrom
21 Fälle	(2,5 %)	mit manifestem extrapyramidalem Syndrom

Asthenisches Syndrom

Fall 1: TPT. 46-jähriger Bergwerksarbeiter war seit 10 Jahren im Betrieb tätig.

Manganämie: 0,072 mg/Liter

Manganurie: 0,12 mg/Liter

Fall 2: SI. 28-jähriger Arbeiter war seit 1954 im Betrieb beschäftigt.

Manganämie: 0,012 mg/Liter

Beginnendes extrapyramidales Syndrom

Fall 3: SP. 34-jähriger Mann arbeitete seit 3 Jahren im Bergwerk.

Manganämie: 0,29 mg/Liter

Fall 4: 21. 30 Jahre alt und seit 2 Jahren als Bergwerks-
arbeiter beschäftigt.

Manganämie: 0,19 mg/Liter

Manifestes extrapyramidales Syndrom

Fall 5: 38-jähriger Patient, der seit 12 Jahren tätig
war.

Manganämie: 0,25 mg/Liter

Manganurie: 0,112 mg/Liter

Fall 6: 35-jähriger Patient, der seit 14 Jahren im Be-
trieb tätig war und davon vier Jahre in Minen
arbeitete, in denen Nicht-Eisen-Metalle geför-
dert wurden. Nach Ca-E.D.T.A.-Behandlung ergab
sich:

Manganämie: 0,16 mg/Liter

Manganurie: 0,24 mg/Liter

Fall 7: 46-jähriger Arbeiter, der 6 Jahre im Betrieb
beschäftigt war.

Manganämie: 0,104 mg/Liter

Zusätzlich prüften WASSERMANN und MIHAIL (1961) den Man-
gangehalt in Blut, Urin und Faeces bei Vergleichsperso-
nen, die nie Kontakt mit Manganstaub hatten, mit dem der
Minenarbeiter, die praktisch gesund und solchen, die
chronisch erkrankt waren. Die Ergebnisse sind in folgen-
der Tabelle dargestellt:

	Gruppe	Mittel- wert in mg/1000	umge- rechnet auf mg%	Differenz zwischen	Differenz signifikant
Mangan- aemie	A	0,08	0,008	B und C	ja (Grenz-
	B	0,21	0,021	A und C	ja wert)
	C	0,26	0,026	A und B	ja
Mangan- urie	A	0,012	0,0012	B und C	nein
	B	0,74	0,074	A und C	ja
	C	0,69	0,069	A und B	ja
Mangan in Faeces	A	12,6	1,26	B und C	nein
	B	54,8	5,48	A und C	ja
	C	61,4	6,14	A und B	ja

Gruppe A = Vergleichspersonen

Gruppe B = Gesunde Bergwerksarbeiter

Gruppe C = Arbeiter mit chronischer Mangan-
vergiftung

Es ist hieraus zu ersehen, daß die Bergwerksarbeiter in-
folge der toxischen Exposition einen signifikant höheren
Mangan Gehalt in Blut, Urin und Faeces im Vergleich zu
den Testpersonen aufweisen, andererseits jedoch keine Unter-
scheidung zwischen eigentlich gesunden Arbeitern und ma-
nifest erkrankten auf Grund dieser Werte zu treffen ist.

Es besteht also keine Korrelation zwischen Mangangehalt und Gesundheitszustand der exponierten Arbeiter!

Die Laboruntersuchungen boten bei allen Minenarbeitern ebenfalls nahezu gleiche humorale elektrophysiologische Veränderungen: Verminderung der Plasma-Cholinesterase- und Blutkatalase-Aktivität, Änderung der Entgiftungsfunktion der Leber und Vorhandensein von Urobilinogen und Koproporphyrin III im Urin. Proteinogramme ließen eine Verminderung des Gesamtproteingehaltes, des Albumin-Globulin-Verhältnisses, sowie eine Vermehrung der Alpha₁, Alpha₂ und Gamma-Globuline erkennen.

Zu den gleichen Ergebnissen kamen auch AMBROSIO u.a. (1959), die bei einer labormäßig durchgeführten Intoxikation an Kaninchen die körperliche Aktivität und den Eiweißgehalt des Serums mit der ANTWEILER-SWENNSONSCHE-APPARATUR untersuchten. Es wird eine eventuelle Korrelation zwischen der herabgesetzten körperlichen Aktivität und der Veränderung im Eiweißbild angenommen.

1961 machten KIRCHER und RITTER bei marokkanischen Arbeitern EEG-Aufzeichnungen, die meist in zwei frontotemporalen Regionen eine monomorphe Teta-Aktivität zeigten als Ausdruck einer Störung der cortico-subcorticalen Verbindungen in dieser Region. Im Liquor fanden sie eine bedeutende Vermehrung der Albuminsekretion, die Werte von 0,25, 0,50 und 0,70 g erreichte.

Wie schon anfangs erwähnt, sind auch die Bogenschweißer der Gefahr einer Intoxikation ausgesetzt, worüber OLTRAMARE u.a. 1963 berichten. Es handelt sich um zwei Vergiftungsfälle bei Arbeitern, die ihren Beruf 30 Jahre lang ausgeübt hatten. Die Erkrankung begann wenig

charakteristisch mit Schwäche, Schwindel, Kopfschmerz und Appetitlosigkeit. Auffallend war die Verschiedenheit des Krankheitsbildes, indem der eine über Gang- und Gleichgewichtsstörungen, der andere jedoch über einen deutlichen Tremor klagte. Laboruntersuchungen ergaben eine erhöhte Koproporphyrinurie und in den Faeces 2,5mal höhere Manganwerte als normal.

Abschließend seien diese Betrachtungen ergänzt durch selten beschriebene Symptome und Befunde:

BAADER (1960) beschreibt als Störung des Zwischenhirns einen an drei Fällen von ihm beobachteten Hyperthyreoidismus als sogenannten "Mangan-Basedow"; ebenso erwähnt er eine seltene Hypererythrocytose, die KORS (1952) als Frühsymptom ansieht, da später eine Verminderung der Erythrocyten zu beobachten war.

Über Störungen von Seiten des Gehörs berichtet KORS (1952), wobei die Patienten über das Gefühl des verstopften äußeren Gehörganges, danach über Schmerzen im inneren und äußeren Ohr klagten. Der Geschmack ist sauer und bitter, nach FLINN und NEAL (1940) metallisch.

Bemerkenswert erscheint weiterhin die Bedeutung der Höhenlage der Minen (BAADER): Bei den ägyptischen und marokkanischen Arbeitern trat als Frühsymptom eine ruhige Euphorie auf und in dem Bericht von TAEGER (1941) überwogen die Depressionen, während ANSOLA (1944) und SCHULER (1957) in Nord-Chile psychische Erregungszustände finden konnten.

BAADER (1960) bringt diesen Unterschied in Zusammenhang mit der Höhenlage der chilenischen Gruben, die über 2000 m beträgt, zumal ROLDAN (1955) auf dem 3. panamerikanischen Kongreß von psychischen Erregungszuständen mexika-

nischer Arbeiter berichtet, deren Gruben ebenfalls höher gelegen sind.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Symptomatik der chronischen Manganintoxikation von den Schäden am Zentralnervensystem beherrscht wird, wobei die manifeste Erkrankung unter dem Zeichen eines striären, extrapyramidalen motorischen Syndroms, neben bulbären Symptomen und vasomotorischen Störungen steht.

Hinsichtlich der durchgeführten Laboruntersuchungen ist keine Relation zwischen Mangangehalt im Blut und dem Grad der Vergiftung festzustellen.

c) Zusammenstellung der bestimmten Manganwerte

Die folgende Tabelle soll eine zusammenfassende Darstellung der im vorigen Abschnitt erwähnten Manganbefunde in Blut, Urin und Faeces bei chronischer Manganvergiftung geben, wobei gleichzeitig der besseren Übersicht wegen alle Werte einheitlich auf mg% umgerechnet wurden.

Autor	Manganaemie		Manganurie		Mangan in Faeces	
		mg%		mg%		mg%
BOYER (1954)					positiv (keine Werte)	

Autor	Manganaemie		Manganurie		Mangan in Faeces	
		mg%		mg%		mg/o
BITTRICH (1956)	200 g% 13 g%	0,2 0,013			1200 g% 3000 g%	1,2 3,0
SCHÜRMANN (1956)	2,6 g% 2,3 g%	0,0026 0,0023				
PENDEFUNDA (1959)	46,9 g% 600 g%	0,0469 0,6				
WASSERMANN und MIHALL (1961)	0,072 mg/l 0,012 mg/l 0,29 mg/l 0,19 mg/l 0,25 mg/l 0,16 mg/l 0,104 mg/l	0,72 0,12 2,9 1,9 2,5 1,6 1,04	0,12 mg/l	1,2 0,112 mg/l 0,24 mg/l	1,12 2,4	
OLTRAMARE (1963)					2,5mal höher als normal	

Aus dieser Tabelle ist ersichtlich, daß die angegebenen Manganwerte für Blut, Urin und Faeces stark voneinander abweichen. Es besteht die Möglichkeit, daß diese Unterschiedlichkeit der einzelnen Manganwerte ihre Ursache in den verschiedenen angewandten Bestimmungsmethoden hat, worüber jedoch bei den genannten Autoren jegliche Angaben fehlen.

Die von WASSERMANN und MIHAIL (1961) erwähnten Blut-Manganwerte sind mit 2,9 , 2,5 , 1,9 und 1,6 mg% am höchsten, während SCHÜRMANN (1956) Blutwerte von 0,0026 und 0,0023 mg% nennt, die bei einem angegebenen Normalwert von 0,0003 mg% (WOLF, 1948) fast einen neunfachen Anstieg ausmachen.

WASSERMANN und MIHAIL geben gleichzeitig Ergebnisse über die Manganausscheidung im Urin an, deren Zahlen (1,2 - 2,4 mg%) ebenfalls bei einem Normalwert von 0,1 mg% (WISS. TABELLEN GEIGY, 1960) eine 10- bis 20-fache Erhöhung zeigen.

In den Faeces fanden OLTRAMARE (1963) 2,5-mal höhere und BITTRICH (1956) 3-mal höhere Werte im Vergleich zu einem Normalgehalt von 1,0 mg% Mangan (BITTRICH).

d) Pathologische Anatomie

Obwohl das klinische Bild der chronischen Manganvergiftung von den extrapyramidalen Störungen bestimmt wird, finden sich in der Literatur nur sieben Sektionsfälle mit Untersuchungen des Zentralnervensystems, die nach PARNITZKE und PFEIFFER (1954) jedoch nur zum Teil von Bedeutung sind, da jeweils noch Begleiterkrankungen bestanden.

Erstmals berichtete ASHIZAWA (1927) von einer Verödung des Pallidums mit Untergang der Ganglienzellen im inneren Pallidumglied. Die noch vorhandenen Zellen der Pars externa waren, wie die des Striatums, verkleinert, abgerundet oder eingebuchtet, der Kern verkleinert und oft exzentrisch; das Protoplasma wabig oder sehr dünn und der Zellbestand verringert. Es fand sich eine Erweiterung der perivaskulären Räume im Putamen und ein auffälliger Lipoidreichtum der Ganglienzellen.

1934 schildern CANAVAN, COBB und DRINKER eine Atrophie des Parietal- und Frontallappens, sowie degenerative Ganglienzellveränderungen mit Satellitose, Neurophagien und Gliawucherung. Caudatum und Pallidum zeigten deutlich fokale Ausfälle mit starker Pigmentierung der Stammganglien.

Allerdings handelte es sich hier um einen bereits 69-jährigen Patienten, so daß nach PARNITZKE und PFEIFFER (1954) die fokalen Ausfälle wahrscheinlich altersbedingt waren.

In STADLERS Bericht (1936) wird ein diffuser Schwund der Ganglienzellen im inneren Pallidumglied erwähnt, daneben Fasergliose und grünschwarzes Pigment in der Nähe der Gefäße. Darüber hinaus beschriebene Rinden- und Markveränderungen schreiben PARNITZKE und PFEIFFER (1954) der bestehenden Hypertonie des Patienten zu.

Bei den von VOSS (1941) erwähnten Fällen, die als "progressive Bulbärparalyse" und "amyotrophische Lateralsklerose" diagnostiziert wurden, lagen atypische Verläufe der chronischen Manganvergiftung vor, wobei allerdings leichte degenerative Ganglienzellveränderungen im Striatum sowie mehr Abnutzungspigment zu finden waren.

1953 berichtet SCHOLTEN über einen 60-jährigen Patienten, bei dem im Striatum und Pallidum nur einzelne Zellen betroffen waren, während sich typische Veränderungen an den Gefäßen fanden, da sich bei dem Patienten im Verlauf der 11-jährigen ärztlichen Behandlung eine Hypertonie entwickelt hatte.

1954 erwähnen PARNITZKE und PFEIFFER in ihrer Arbeit die gleichen Veränderungen wie sie anfangs bei ASHIZAWA (1927) genannt wurden. Es wird der Fall eines 43-jährigen Mannes beschrieben, der vor fast 25 Jahren die letzte Berührung mit Manganstaub als Braunsteinmüller hatte. Der Krankheitsverlauf war progressiv bis zur nahezu völligen Motilitätsstarre. Der Patient war frei von Begleiterkrankungen und bot ein progredientes, hypokinetisch-hypertonisches Syndrom, von FOERSTER und JAKOB (zit. bei PARNITZKE und PFEIFFER) als "Pallidumsyndrom" bezeichnet. Er starb mit 43 Jahren unter dem Bild einer Herz- und Kreislaufinsuffizienz.

Die Sektion zeigte folgendes (die normalen Befunde werden hierbei außeracht gelassen): Es handelte sich um die Leiche eines schwächlich gebauten Mannes in stark reduziertem Ernährungszustand mit auffälliger Braunfärbung der Haut des Gesichtes und der oberen Brust; das Zahnfleisch war grau bis schwach rötlich. Die Pallidumbefunde boten ein einwandfrei pathologisches Bild, wobei die Ganglienzellen des inneren Pallidumgliedes untergegangen und Makro- sowie Mikroglia an deren Stelle stark vermehrt waren. Degenerative Zellveränderungen zeigten sich an den Ganglienzellen im Randgebiet des inneren und äußeren Pallidumgliedes und an den großen Striatumzellen. Die Kerne waren dunkel und eingebuchtet, die Kernkörperchen dagegen schwer erkennbar und die Plasmaleiber häufig gelappt. Auffällig war weiter-

hin der starke Lipoidreichtum. Die KRESYL- bzw. NISSL-Färbung zeigte im Zelleib der Oligodendrogliazellen, Hortegazellen und Astrozyten zahlreiche grünliche Körnchen.

Die Eisenreaktion ergab eine diffuse Blaufärbung des Pallidums, die noch deutlicher bei "Demaskierung" nach MACULLUM zu Tage trat.

Im Corpus LUYSI fanden sich Verödungsherde mit vermehrter Glia, in den Gefäßwänden der Stammganglienregion und des Plexus chorioideus häufig Mastzellen.

Wichtig erscheint noch der schon 1939, also 7 Jahre zuvor bei einer Röntgenaufnahme erwähnte "metallische Glomusschatten", der im Verlauf der Sektion bestätigt wurde bei einem Schnitt nach v. GIESON, in Form eines im Plexus chorioideus gelegenen kirschgroßen, schwarzen Knotens. Bei einer NISSL-Färbung zeigte sich unter der Lupe, daß der Knoten aus dunkelblauen Körnchen bestand, die in lockerem, sich nach peripher verdichtendem, Bindegewebsfasergerüst gelegen waren. Adventitia und Media der Gefäße waren fibrotisch verdickt, desgleichen bestanden Intimafibrosen und echte Hyalinosen. Die Plexuszotten wiesen ebenfalls schwarze Körnchen auf, während das Plexusepithel geschwollen war. Die Spektralanalyse ergab in den Niederschlägen des Plexus einen hohen Gehalt an Mangan, Eisen und Blei.

Es fand sich also bei diesem Fall ein deutlicher, auch von ASHIZAWA (1927) und STADLER (1936) betonter elektiver Schwund der Ganglienzellen im inneren Pallidumglied, neben degenerativen Prozessen im Bereich des äußeren Pallidumgliedes und der Striatumzellen.

Es zeigt sich hierbei, sowie auch bezüglich des Reichtums an Lipoid und Abnützungspigment, eine Übereinstimmung mit den von anderen Autoren beschriebenen Befunden,

während die von PARNITZKE und PFEIFFER (1954) erläuterten Plexusbefunde nicht bestätigt werden. Die unter anderem beobachtete Erweiterung der perivaskulären Räume konnten PARNITZKE und PFEIFFER, im Gegensatz zu den Kollagenosen und Hyalinosen im Plexus, nicht als pathologisch ansehen. In allen Fällen jedoch wird eine Beteiligung des Putamens beschrieben.

e) Pathogenese

Nach der Schilderung des pathologisch-anatomischen Substrats erhebt sich die Frage nach der Pathogenese, die sich trotz mehrerer Tierversuche bis heute noch auf Hypothesen stützt.

In dem von PARNITZKE und PFEIFFER (1954) publizierten Fall war besonders das Braunsteindepot im Glomus des Plexus chorioideus auffallend, worüber in der Literatur zuvor noch nicht berichtet worden war. Wie schon erwähnt, ergab die Spektralanalyse einen sehr hohen Gehalt an Mangan, Eisen und Blei, obwohl die letzte Berührung mit Braunsteinstaub bereits 25 Jahre zurücklag. Dieses Mangandepot ist vielleicht für den langen und progredienten Verlauf der Erkrankung verantwortlich, wenn auch die bisher von verschiedenen Autoren (LUND, SHAW und DRINKER, 1921 u.a.) durchgeführten Tierversuche nur eine Speicherung von Mangan in der Leber, nicht jedoch im Zentralnervensystem bestätigen konnten. Warum sich aber eine Speicherung im Glomus des Plexus chorioideus fand, ist noch nicht geklärt.

In dem beobachteten Fall wurden auch die Beziehungen zwischen einer Blei- und Manganvergiftung betrachtet,

da in der Spektralanalyse der Gehalt an Blei ebenfalls erhöht war. Bekannt ist, daß die gefundenen Schwermetalle insgesamt auch im Braunstein vorkommen. Es erhebt sich daher die Frage, ob nicht die unter dem atypischen Bild der amyotrophischen Lateralsklerose verlaufenden Manganvergiftungen eher eine Beziehung zur Bleivergiftung haben, da sich hierbei nach SCHOLTEN (1953) Veränderungen in der Substantia nigra finden, die PENTSCHEW (1930) als Charakteristikum der Bleivergiftung ansieht. Möglicherweise handelte es sich bei der im Sektionsbericht beschriebenen blaßgrauen Veränderung des Zahnfleisches um einen typischen Bleisaum. PFEIFFER (1956) sieht bei den Braunsteinvergifteten eine mögliche Kombination mit einer Bleivergiftung, wenn auch bisher hierbei noch niemals das reine Bild der Bleivergiftung beschrieben wurde.

Wie bereits erwähnt bildet die Pallidumschädigung das typische Merkmal der chronischen Manganvergiftung. Bekannt sind die Schädigungen des Pallidums, des Corpus Luysii und der unteren Olive aus den Arbeiten von MEYER (1930), RICHTER (1945) und SCHOLZ (1941) beim Morbus coeruleus, bei schweren sekundären Anaemien sowie Kohlenstoff-, Blausäure- und Schwefelkohlenstoffvergiftungen als Ausdruck eines chronischen Sauerstoffmangels im Gewebe. Wahrscheinlich erfolgt durch das Mangan eine Störung der zellulären Oxydationsprozesse, die aber nicht auf einen Sauerstoffmangel beruht, sondern eher auf eine Inaktivierung der Oxydationsfermente. STADLER (1936) vertritt die Ansicht, das Mangan schädige die Atmungsfermente und nehme dann die Stelle des Eisens ein. Ein Vergleich mit den Pallidumveränderungen hypoxischer Genese ist daher möglich, zumal bekannt ist, daß das Gewebeeisen vorwiegend im Pallidum (SPATZ, 1922)

und das Lactoflavin im Striatum und Pallidum (LEEMANN und PICHLER, 1941) angereichert werden. Andererseits ist aber auch bekannt, daß Eisen eine stärkere Affinität zum Porphyrinring hat als Mangan und so ist es unerklärlich, warum das Mangan die Atmungsfermente schädigt, ohne gleichzeitig vermehrt zu sein. PFEIFFER (1956) glaubt daher nicht an eine direkte histotoxische Wirkung des Mangans, findet jedoch auch keine Erklärung dafür, über welches Zwischenglied, außerhalb des Nervengewebes, das Gift das Hirnparenchym angreift. Der Begriff der Hypoxydose sollte nach seiner Auffassung derart erweitert werden, daß auch Nähr- und Wirkstoffmangelzustände mit einzubeziehen sind, da Mangan als Spurenelement eine wichtige Rolle im Körper einnimmt.

Interessant sind die Tierversuche von JONEK, JONDERKO und PACHOLEK (1965), die eine reichliche Speicherung in den Nieren fanden und den Einfluß des Mangans auf die Nierenenzyme untersuchten. Man experimentierte mit 16 weiblichen Kaninchen zwischen 6 und 12 Monaten, die jeden zweiten Tag 1 mg Mangan/kg Körpergewicht (1%-ige Lösung von $MnCl_2$) über einen Zeitraum von 68 Tagen intravenös erhielten.

Die Verfasser untersuchten an dem nach Dekapitation gewonnenen Sektionsmaterial, von dem sofort im Kryostat Schnitte hergestellt wurden, folgende Enzyme und ihr Verhalten: Bernstein-Dehydrogenase, $NaDH_2$ -Reduktase, $NaDPH_2$ -Reduktase, Leucinaminopeptidas und Adenosintriphosphotase. Andere Teile wurden in Formolcalcium fixiert, um die Aktivität der alkalischen Phosphotase, $NaDH_2$ -Reduktase, unspezifischen Esterasen, sauren Desoxyribonuclease II und der sauren Phosphotase zu bestimmen.

Es zeigte sich eine deutliche Beeinflussung der Enzymaktivität durch Mangan und darüber hinaus eine individuelle Empfindlichkeit gegen Mangan, die den Beobachtungen beim Menschen entspricht. Im quergestreiften Muskel fand sich ein Aktivitätsabfall der Bernsteinsäure-Dehydrogenase, eine Verminderung der alkalischen Phosphatasereaktion, sowie eine nicht eindeutige Senkung der Adenosintriphosphatase des Sarkolemmes, des Sarkoplasmas und des Endothels der Blutgefäße mit gleichzeitigem Aktivitätsanstieg der sauren Desoxyribonuclease. Wahrscheinlich wird durch Störung der Atmungskettenphosphorylierungsprozesse der Aktivitätsabfall der Atemungsfermente mit Veränderung der Mitochondrien hervorgerufen. Die Aktivitätsabnahme der alkalischen Phosphatase mit Enzymdiffusion ins Cytoplasmannere erklären JONEK und Mitarbeiter als Ausdruck der Resorptionsstörungen und Degenerationsvorgänge in den Nierenzellen. Die generelle Aktivitätsminderung der Adenosintriphosphatase in den Nephronen führt zu der Annahme, daß hierdurch Störungen der Natrium- und Kalium-Rückresorption hervorgerufen werden könnten. Der Reaktionsanstieg der sauren Phosphatase und sauren Desoxyribonuclease, sowie der unspezifischen Esterasen läßt auf eine Störung des Fettstoffwechsels schließen. Der Eiweißstoffwechsel wird wenig beeinflußt, wahrscheinlich auf Grund des gleichbleibenden Verhaltens der Leucinaminopeptidase.

f) Differentialdiagnose

Die Differentialdiagnose der chronischen Manganvergiftung bereitet im allgemeinen keine Schwierigkeiten bei Kenntnis der Arbeitsanamnese des Patienten mit gleich-

zeitigen charakteristischen neurologischen Symptomen und einem eventuellen Nachweis von Mangan in Urin, Blut und Faeces, der aber im Verlauf einer chronischen Vergiftung nicht immer gelingt.

Ein wichtiges extrapyramidales Syndrom ist das PARKINSON-SYNDROM, das sich bei jenen Erkrankungen zeigt, die mit einer Schädigung des Pallidums einhergehen, wobei nach DENNIG (1967) die gesamte "motorische Produktion" - eine der Grundfunktionen des extrapyramidalen Systems - vermindert ist.

Differentialdiagnostisch müssen daher folgende Erkrankungen in Erwägung gezogen werden:

aa) Paralysis agitans (Morbus Parkinson)

Betroffen werden Patienten jenseits des 40. Lebensjahres mit Muskelsteifigkeit, Bewegungsarmut und typischen automatenhaften Bewegungen. Der auffallende Tremor bevorzugt die Hände und zeigt sich in entgegengerichteten Bewegungen des Daumens und der Finger (Pillendrehbewegung).

Während die chronische Manganvergiftung einen progredienten Verlauf zeigt, kann nach DENNIG der Verlauf und die Schwere des Krankheitsbildes bei der Paralysis agitans verschieden sein und in leichteren Fällen nur eine Zitterneigung bei stärkerer Erregung aufweisen. Ein Unterschied zeigt sich ebenfalls im Gang der Patienten, wobei der Mangankranke den typischen "Spitzentänzerengang" (BAADER, 1960) hat, schlurft der Parkinsonkranke mit eingeknickten Beinen ohne Mitbewegung der Beine (DENNIG, 1967). Mit Ausnahme des Speichelflusses fehlen Störungen des vegetativen Nervensystems, die beim Manganismus vorhanden sein können.

bb) Postencephalitischer Parkinsonismus

Diese Erkrankung entwickelt sich meist unmerklich als Komplikation aus dem akuten Stadium der Economo-Encephalitis.

Neben dem Parkinson-Syndrom finden sich Veränderungen in Form von vegetativen Störungen mit Schlafanfällen, die den Patienten plötzlich überfallen sowie quälender Speichelfluß und starke Talgabsonderungen im Gesicht. DENNIG beschreibt als eines der wichtigsten Symptome die sogenannten "Schaukrämpfe" mit periodischer Verdrehung der Bulbi und des Kopfes. Derartige Erscheinungen sind beim Manganismus nicht beschrieben und beobachtet worden und lassen sich daher klar voneinander abgrenzen.

cc) Parkinsonismus nach CO-Vergiftung

Nach schweren CO-Vergiftungen können sich Ataxie, Nystagmus, Schwindel und Vestibularisschäden einstellen, Veränderungen also, die auch beim Manganismus als Frühsymptome auftreten.

Differentialdiagnostisch ist daher die Anamnese und EKG-Veränderungen von Wichtigkeit. Bei der CO-Vergiftung bietet das EKG Zeichen einer Coronarinsuffizienz oder eines Herzinfarktes (DENNIG, 1967), während das EKG bei der Manganvergiftung unverändert ist.

dd) Syphilitischer Parkinsonismus

Eine vorausgegangene Luesinfektion und positive serologische Reaktionen dienen zum Ausschluß dieser Erkan-

kung. HEGGLIN (1966) schreibt von einer Bewegungsstörung einerseits durch die Ataxie und andererseits durch die Hypotonie der Muskulatur, während beim Manganismus ein Hypertonus der Muskulatur überwiegt.

ee) Wilsonsche hepatolentikuläre Degeneration

Diese Erkrankung gleicht klinisch ebenfalls dem Manganismus auf Grund ähnlicher Hirnveränderungen mit gleicher Lokalisation.

Es handelt sich hierbei um eine wahrscheinlich angeborene Kupferstoffwechselstörung im Gegensatz zur Manganvergiftung, die immer durch eine Intoxikation hervorgerufen wird. Die Kupferstoffwechselstörung kommt fast nur bei Kindern vor, während die Zeichen des Manganismus nur bei exponierten Arbeitern auftreten. HEGGLIN (1966) beschreibt bei der Wilsonschen hepatolentikulären Degeneration den typischen bräunlich-grünlichen KAYSER-FLEISCHER'schen-KORNEALRING, der für die Differentialdiagnose entscheidend ist und bei der Manganintoxikation fehlt.

ff) Amyotrophische Lateralsklerose

Hierbei kommt es im Gegensatz zu den vorher genannten Erkrankungen zu Schädigungen der Pyramidenbahn und der motorischen Vorderhornzellen.

Typisch ist der Beginn der Erkrankung an den kleinen Handmuskeln mit Schwäche, Atrophie und Muskelzuckungen (HEGGLIN, 1966), während bei der Manganintoxikation am Beginn die deutlichen Gehstörungen stehen als Ausdruck der extrapyramidalen Veränderungen.

gg) Multiple Sklerose

Die Symptomatologie der multiplen Sklerose kann sehr vielgestaltig sein. Das wichtigste Symptom ist nach HEGGLIN die retrobulbäre Opticusneuritis, die allen anderen Symptomen jahrelang vorausgehen kann, bei der Manganvergiftung jedoch fehlt, ebenso wie die beschriebenen Blasenstörungen. Ein weiteres Unterscheidungsmerkmal ist die typisch skandierende Sprache im Gegensatz zum Mangankranken, der schwerfällig und stotternd spricht.

g) Therapie

Die Therapie der chronischen Manganvergiftung ist auch heute noch sehr problematisch und in erster Linie abhängig vom Zeitpunkt des Beginns der Behandlung, das heißt vom jeweils erreichten Grad der Vergiftung.

Die ersten Therapieverschlüsse basierten auf der Hydrotherapie, so empfiehlt v. JAKSCH (1910) Kaltwasserkuren und Bewegungsübungen und weist, neben Galvanisation und Faradisation, besonders auf den von ihm entwickelten Gehstuhl hin, sowie auf die Anwendung der Hochfrequenzströme. Eine Besserung fand sich jedoch nur bei den Manganophoben, also jenen Arbeitern, die nach v. JAKSCH unter einer Neurose litten.

Weitere Versuche wurden unternommen mit Vitamin B₁. CHARLES (1927) gab Leber und Vitamin B in verschiedenen großen Dosen; bei eigenen Fällen behandelte PENALVER (1955) mit Vitamin B₆, Vitamin B-Komplex, Antiparkinsonsmitteln, natürlichen und synthetischen Spasmolytika,

Sodium Thiosulfat, Calcium, Leberextrakten und Aminosäuren, wobei jedoch keine Erfolge zu verzeichnen waren. Die Anwendung von Dimercaprol (BAL), das sich gut bei Arsen- und Goldvergiftungen bewährt hat, brachte ebenfalls keine Besserung.

RODENACKER (1951) schlägt im Frühstadium zur Beeinflussung der Parenchymschäden eine fett- und fleischarme Kost, Gaben von Insulin und Traubenzucker, sowie die Anregung der Diurese und des Stuhlganges vor. Diese therapeutischen Maßnahmen kann man zwar bedenkenlos anwenden, jedoch erscheint ein Erfolg zweifelhaft. Größere Aussichten bestehen wohl bei der Anwendung der bulgarischen Kur (SCHÖTTKY, 1942) mit einem Vollauszug der Belladonnawurzel und einem Gesamtkolloidgehalt von 0,02 %. Man verabreicht zweimal täglich 0,25 ccm und steigert später auf dreimal täglich 0,5 ccm. Nach fünf-tägiger Behandlung konnte man bei einem Patienten ein Nachlassen der Gangstörungen und der Schmerzen beobachten. Bei späteren Untersuchungen war der Tremor verschwunden, der Patient konnte nahezu beschwerdefrei laufen und war wieder arbeitsfähig.

In den letzten Jahren hat das Ca - EDTA (Calciumaethylen-diamintetraessigsäure) besonderes Interesse gefunden, da RODIER, MALLET und RODI (1954) experimentell die Elimination des Mangans durch den Harn durch Ca-EDTA zeigen konnten.

LUTIER (1963) sieht in dieser Chelatbehandlung die einzig wirksame Therapie, da das Ca-EDTA eine Manganblockierung in nicht toxischer und leicht ausscheidbarer Form erlaubt, wobei jedoch hinsichtlich der Veränderungen am Zentralnervensystem kein Erfolg zu erwarten ist. Man verabreicht es in regelmäßigen Abständen, um so die An-

häufung des Metalls zu verhindern.

RODIER (1954) konnte bei der Behandlung mit Ca-EDTA folgende Ergebnisse erzielen: Im Initialstadium kam es nach 18-monatiger Behandlung zur Rückbildung der psychischen und physischen Veränderungen, in der Intermediärphase verschwand die Apathie mit gleichzeitiger Besserung der anderen Symptome. Keine Besserung der Erkrankung konnte im Manifestationsstadium erzielt werden, sondern nur ein Stop der Vergiftung.

Die Manganaemie zeigte unter der Behandlung einen regelmäßigen Rückgang. Bei einem Patienten mit einer Manganaemie von 77 gamma/l erreichte man mit einer 6-monatigen Therapie ein Sinken des Wertes auf 35 gamma/l. Die Manganurie betrug 6 Monate nach Beendigung der Arbeit 166 gamma/24 Std. und war 5 Monate später negativ.

WASSERMANN und MIHAIL (1960) berichten über einen 35-jährigen Patienten, der nach 14-jähriger Arbeit folgende Werte aufwies:

Manganaemie	160 gamma/l	1,6 mg%
Manganurie	240 gamma/l	2,4 mg%

Die Behandlung erstreckte sich über drei Injektionsserien von jeweils 25 - 30 g Ca-EDTA in 10 Tagen. Im Verlauf der ersten Serie erhöhten sich die Werte auf:

Manganaemie	1820 gamma/l	18,2 mg%
Manganurie	860 gamma/l	8,6 mg%

und während der dritten Injektionsserie bis auf:

Manganaemie	2860 gamma/l	28,6 mg%
Manganurie	1280 gamma/l	12,8 mg%

RITTER und FECED (1960) beschreiben ebenfalls Erfolge bei der Ca-EDTA-Behandlung.

1956 berichtet PENALVER über Patienten mit Lähmungen der unteren Extremitäten, Muskelrigidität, gesteigerten Reflexen und Schiefhals, die durch Behandlung mit C a - E D T A (Versene, Riker), P a r p a n i t (Geigy), T o l s e r o l (Squibb), N a t r a s c o r b (U.S. Vitamin) und D e x t r o s e geheilt werden konnten.

Gleiche therapeutische Effekte erzielte EHRHARDT (1950 und 1952) durch alleinige Verwendung von P a r p a n i t (1-Phenylcyclopentan-1carbonsäurediäthyl-äthylesterhydrochlorid).

Man dosiert einschleichend und beginnt allgemein mit 6 Tabletten zu 0,00625 g/die und steigert dann insgesamt 30 Tage lang um täglich eine Tablette. Diese Dosis wird 30 - 40 Tage lang beibehalten, anschließend innerhalb von 30 Tagen in umgekehrter Weise langsam abgesetzt.

Es zeigte sich nach der Behandlung eine Verbesserung im Gehen in der Weise, daß sogar kurze Strecken ohne Stock zurückgelegt werden konnten; die Müdigkeit jedoch blieb unbeeinflußt, Parpanit wirkt also nur auf die extrapyramidalen Störungen.

LANGE, REINL und STUMPF (1964) untersuchten an fünf Patienten den therapeutischen Effekt von EDTA, P e n i - z i l l a m i n - H C L und DTPA (Diäthylentriaminpentaacetat), wobei lediglich DTPA einen Anstieg der

Manganausscheidung im Urin bewirkte, das klinische Bild aber unbeeinflusst blieb.

Aus dem eben Gesagten ergibt sich, daß die Therapie der chronischen Manganvergiftung noch völlig unbefriedigend ist, insbesondere für den schwer Erkrankten, dem sie in Bezug auf die manifesten neurologischen Störungen keinerlei Hilfe zu bringen vermag. Gerade aus diesem Grunde muß das Hauptaugenmerk auf die Prophylaxe der Vergiftung gerichtet sein.

h) Prophylaxe

Gerade bei der chronischen Manganvergiftung spielt die Prophylaxe eine entscheidende Rolle, wofür RODIER (1955), REYNOLDS (1962) und WYNTER (1962) folgende Richtlinien geben:

aa) Einstellungsuntersuchungen

Hier soll entschieden werden, welche Personen überhaupt für die Arbeit in der manganfördernden beziehungsweise manganverarbeitenden Industrie geeignet sind.

Arbeiter unter 18 Jahren und solche, die früher an Encephalitis oder Meningitis litten, sowie Luetiker, Nieren-, Leber- und Lungenkranke und Arbeiter mit cerebralen Schäden sind für diese Tätigkeit als ungeeignet zu werten.

bb) Regelmäßige Reihenuntersuchungen

Diese Untersuchungen sind wichtig zur Erkennung der

Frühsymptome, da diese nach verschieden langer Expositionsdauer auftreten können.

Entscheidend ist die Beobachtung der objektiven und subjektiven Symptome, weil es für die Frühphase des Manganismus keine spezifischen Tests gibt. RODIER fordert für diejenigen, die mit dem Bohrer arbeiten, eine Untersuchung in Abständen von 2 Monaten, für die anderen Untertagearbeiter von 6 Monaten und für den Rest der Arbeiter eine jährliche Untersuchung.

Bei den Routineuntersuchungen achte man besonders auf Sprachstörungen, Zeichen emotioneller Störungen, gesteigerte Reflexe, Tremor und Gleichgewichtsstörungen. Zur Prüfung der Retropulsion schlägt WYNTER (1962) vor, den Patienten mit geschlossenen Füßen, so daß Fersen und Zehen berühren, hocken zu lassen und ihm dann einen leichten aber plötzlichen Stoß zu versetzen. Aufschlüsse über den Muskeltonus kann man an Hand eines Schreibtestes erhalten.

cc) Technische Arbeitsschutzmaßnahmen

Da die größte Vergiftungsgefahr durch die Staubentwicklung gegeben ist, muß diese auf ein Minimum eingeschränkt werden.

Es empfiehlt sich daher das Bohren im Naßverfahren, sowie in den Betrieben eine Ummantelung der Maschinen. Hinzukommen muß eine genügende Ventilation, die ständig geprüft werden sollte. Nach WYNTER (1962) wird die mexikanische Autlan-Mine regelmäßig einmal im Monat auf ihre Luftkonzentration geprüft. In Amerika und Deutschland hat man die MAK (maximale Atemluftkonzentration) mit 6 mg/m^3 Luft festgesetzt, da bei diesem Mangangehalt nach achtstündigem Arbeiten keine Vergiftungserscheinungen zu

beobachten waren; in der Sowjetunion dagegen fordert man eine MAK von $0,3 \text{ mg/m}^3$ Luft.

dd) Persönliche Hygiene

Neben den technischen Voraussetzungen muß man von den Arbeitern selbst ein bestimmtes Maß an Hygiene verlangen. Es ist notwendig, daß die Mahlzeiten in besonderen Speisräumen eingenommen werden. Jeder Arbeiter muß nach der Arbeit eine warme Dusche nehmen und nach jeder Schicht saubere Kleidung anziehen. Während der Arbeit ist das Tragen von Atemschutzmasken und entsprechender staubundurchlässiger Kleidung eine dringende Notwendigkeit.

WYNTER (1962) betont die Notwendigkeit einer unbedingten Alkoholabstinenz.

Abschließend wäre zu sagen, daß diesen Maßnahmen eine überragende Bedeutung bei der Verhütung des Manganismus zukommt, und man daher auf die strikte Einhaltung der genannten Vorschriften bedacht sein muß.

5) Manganpneumonie

Von Wichtigkeit ist noch die Besprechung der Manganpneumonie, einer bei Manganarbeitern relativ häufig auftretenden Lungenentzündung, die zu einem hohen Prozentsatz letal verläuft.

Über eine Mortalität von 31,2 % bei Manganarbeitern im Kaukasus berichtet BARKADSE 1931.

Besonders gefährlich scheint auch hierbei der Manganaustaub zu sein; so konnte BUBAREW (1931) beobachten, daß im Hafen von Odessa diejenigen Arbeiter, die mit dem Entladen von Manganerz beschäftigt waren, häufig an Pneumonien erkrankten (53 %), was auch ZAZENKO in Kriwoi Rog bestätigte.

Eine Morbidität von 61 % bei brasilianischen Minenarbeitern beschreibt FREISE 1932.

DANTIN GALLEG0 (1935) beobachtete in Spanien 11 Manganpneumonien, davon 3 letal verlaufend.

BÜTTNER und LENZ erwähnen in ihrer Arbeit von 1936 40 Todesfälle in deutschen Manganminen, von denen 23 als Manganpneumonien diagnostiziert werden konnten.

Interessante Feststellungen machte ELSTAD (1939) in einer kleinen norwegischen Stadt, wo nach dem Bau eines Ferrolegierungswerkes ein Ansteigen der Pneumoniefälle zu verzeichnen war. Die Sterblichkeit stieg hierbei auf das Zehnfache (32,3 %).

Im Verlauf von 10 Jahren beobachtete NAZIF (1939) in Ägypten 99 Pneumonien mit einer Sterblichkeit von 42 %.

Wie RODIER (1954) erwähnt, kam es 1939/40 sowie 1947 in Marokko zu gehäuften Todesfällen durch Pneumonien. Bemerkenswert ist hierbei, daß seit der Verbesserung der damals sehr schlechten Wohn- und Hygieneverhältnisse ein derartiges Ausmaß an Pneumonietodesfällen nicht mehr zu

verzeichnen war.

Nach TAEGER (1941) entsteht nämlich durch das Mangan allein noch keine Pneumonie, sondern erst durch das Einwirken verschiedener weiterer Faktoren wie Pneumokokkeninfekt und verminderter Abwehrkraft.

Dies zeigt auch der von VIGLIANI (1937) beschriebene Fall eines 30-jährigen vorher gesunden Mannes, der in einer Trockenbatteriefabrik zu arbeiten begann und nach 10 Tagen an einer tödlich verlaufenden Lobärpneumonie erkrankte. Der Patient war vor dem Arbeitsbeginn drei Monate lang arbeitslos und befand sich in einem schlechten Ernährungszustand.

Bei englischen Manganarbeitern fand LLOYD DAVIS (1946-49) 26 % Pneumonien im Gegensatz zu 0,73 % bei einer Kontrollgruppe.

Das klinische Bild der Erkrankung zeichnet sich aus durch einen plötzlichen Beginn mit Schüttelfrösten und hohen Temperaturen (TAEGER, 1941). Die Patienten sind dyspnoisch, RODIER (1954) schreibt von einer oberflächlich-keuchenden Atmung, wobei jedoch Husten und Expectorationssekret selten sind. Die Erkrankung zeigt das Bild einer croupösen Pneumonie (TAEGER, 1941), kann sich aber nach dem 3. Tag bis auf die Pleura ausbreiten und dann mit Cyanose einhergehen.

Die größte Gefahr besteht zwischen dem 5. und 10. Tag. Hierbei beträgt die Letalität 30 - 50 % (MORICHAU-BEAUCHANT, 1963) und auch bereits als geheilt betrachtete Patienten können plötzlich erneut erkranken.

Die Untersuchungen von RODIER (1954) ergaben an klinischen Befunden eine Leukopenie mit relativer Polynucleose, erhöhte BKS und Eosinophilie im Sputum. Nach BÜTTNER (1941) kann der Röntgenbefund so gering sein, daß er

übersehen wird. Die Experimente von JÖTTEN (1939) konnten die klinischen Erscheinungen der Manganpneumonie bestätigen.

Therapeutisch waren von RODIER (1954) mit Sulfonamiden und Antibiotica meist keine Erfolge zu erzielen, was BAADER (1961) derart erklärt, daß der Manganstaub nicht nur eine mechanische Wirkung entfaltet, sondern auch eine chemische.

An dieser Stelle ist noch die Feststellung zu erwähnen, daß sich bei einigen Arbeitern im Verlauf der Pneumonien fibrotische Lungenveränderungen finden. Diese MANGANOCONIOSE beschreiben auch WASSERMANN und MIHAIL (1960), die bei den radiologischen Untersuchungen von Minenarbeitern verschiedene Stadien der fibrotischen Lungenveränderungen fanden: Das Stadium I bot eine deutliche reticulo-noduläre Zeichnung beider Lungen, während das Stadium II durch eine diffuse systematisierte Fibrose mit verstärkter reticulonodulärer Zeichnung charakterisiert wurde.

Nach TAEGER (1941) beeinflussen diese Fibrosen das Krankheitsbild der Pneumonie jedoch nicht.

Daraus ist zu schließen, daß nach überstandener Pneumonie ein Arbeitswechsel vorzunehmen ist, da die Gefahr von häufig tödlich verlaufenden Rezidiven besteht.

6) Vergiftungen mit Kaliumpermanganat (KMnO_4)

Kaliumpermanganat wird als Desinfektionsmittel angewendet und ist als 1 %-ige offizinelle Lösung im Handel er-

hältlich. Vergiftungen mit dieser Manganverbindung sind relativ selten.

Die perorale Einnahme einer 1 %-igen KMnO_4 -Lösung führt zu Magenschmerz und Erbrechen, während bei Aufnahme einer 5-6 %-igen Lösung eine erhebliche Ätzwirkung resultiert mit Oedemen an Lippen, Zunge und Rachen (FÜHNER, 1951; MOESCHLIN, 1964). Vergiftungen kommen zustande durch Verwechslungen oder Suizidversuche.

Nach FÜHNER (1951) beträgt die Dosis letalis 5 - 10 g, von VARGA (1938) wird ein tödlich verlaufender Fall nach Einnahme von 2 Kaffeelöffeln Kaliumpermanganat-Kristallen erwähnt.

Über eine akute KMnO_4 -Vergiftung berichtet RUDAT (1952): Ein 10-jähriges Mädchen hatte 2 1/2 Stunden vor Krankenhausaufnahme einen großen Eßlöffel KMnO_4 -Kristalle gegessen. Die ersten Symptome zeigten sich kurze Zeit danach mit Brennen im Mund und Brechreiz. Nach einer Dreiviertelstunde kam es zu kolikartigen Schmerzen in der Magengegend und bis zur Aufnahme zu einem schockähnlichen Zustand mit Dyspnoe und Cyanose der Lippen. Die Mund- und Rachenschleimhaut zeigte oberflächliche umschriebene Verätzungen und oedematöse Schwellungen. Eine sofortige Magenspülung ermöglichte es, noch Reste von Kristallen herauszubefördern. Der weitere Verlauf zeigte eine zunehmende Besserung, auffallend war jedoch ein Druckgefühl in den Nieren und ikterische Verfärbung am 5. Tag, deren Ursache der Autor in einer eventuellen resorptiv-toxischen Wirkung des KMnO_4 sieht.

1958 beschreiben JAKLINSKI und JAKLINSKA den tödlich verlaufenden Fall eines 19-jährigen Patienten nach irr-

tümlicher Einnahme von 3 g Kaliumpermanganat. Die Symptomatik gleicht dem vorherigen Fall. Der Verlauf war zunächst komplikationslos, jedoch kam es nach drei Wochen zu narbigen Strikturen des Oesophagus mit Perforation und Lungenabszeß. Der Tod trat zwei Tage nach der Oesophagusresektion ein.

Neben der peroralen Vergiftungsmöglichkeit schreiben CALVET und Mitarbeiter (1958) jedoch auch von der Möglichkeit des vaginalen Einführens von KMnO_4 -Kristallen zur Vortäuschung eines spontanen Aborts wie bei dem von L'EPEË u.a. (1957) beschriebenen tödlich verlaufenen Fall:

Eine 25-jährige schwangere Frau geriet einige Stunden nach Einführung einer KMnO_4 -Tablette in die Vagina in einen schockähnlichen Zustand mit Temperaturen von 41°C . Es wurde eine sofortige Curettage durchgeführt, jedoch starb die Patientin 18 Stunden nach Einführung der Tablette.

Die gerichtsmedizinische Untersuchung ergab schorfige Beläge im linken hinteren Cervikalkanal und hämorrhagische Infiltrationen des Ligamentum latum und der Hinterwand der Harnblase.

Pathologisch-anatomisch fanden sich Veränderungen in Form einer epithelialen Nephritis mit nekrotischen Zellen.

Interessant ist, daß der rechte Zeigefinger der Patientin eine "veilchenblaue" Verfärbung aufwies, was die Bestätigung dafür lieferte, daß es sich um den Versuch eines kriminellen Aborts handelte.

Ob wirklich das Kaliumpermanganat selbst oder andere toxische Substanzen zum letalen Ausgang des oben beschriebenen Falles geführt haben, bleibt offen; sollte erste-

res der Fall sein, so scheint die vom Verfasser ausgesprochene Forderung nach Rezeptpflicht berechtigt.

VI. Therapie mit Mangan

Über die therapeutische Anwendung des Mangans findet sich nur sehr wenig in der Literatur.

Allergien sollen mit Manganabietat ($C_{100} H_{146} O_{19} Mn_2$) zu beeinflussen sein (BOUR und MEHLEN, 1959). Nach COMENS (1959) kann man Mn II bei Intoxikationen durch Hydralazin (1-Hydrazinophthalazin-Hydrochlorid) therapeutisch anwenden.

JOSEPHSON (1961) schlägt zur Behandlung von Muskelschwäche Verbindungen des Mn II vor.

Wie bereits erwähnt, eignen sich die Isotope ^{52}Mn und ^{54}Mn zur Lokalbestrahlung von Lymphknoten.

Interessante Beobachtungen machten RUBENSTEIN, LEWIN und ELLIOT (1962) bei der Behandlung eines jugendlichen Diabetikers von 21 Jahren, bei dem nach oraler Gabe eines wäßrigen Luzernextraktes eine deutliche Hypoglykaemie resultierte. Bei der vorherigen Therapie mit Insulin waren hohe Dosen (100 - 200 E/d) notwendig, um eine mäßige Einstellung des Blutzuckers zu erzielen, wobei oft noch Erscheinungen wie Hyperglykaemie und Ketonurie zu verzeichnen waren.

Auf Grund der Feststellung, daß Luzerne eine relative hohe Konzentration an Mangan aufweist (SPECTOR, 1956), erprobten RUBENSTEIN und Mitarbeiter eine Therapie mit $MnCl_2$.

Der oben erwähnte Patient erhielt längere Zeit $MnCl_2$ oral in Dosen von 3 - 5 mg und eine einmalige intravenöse Injektion von 0,02 mg; hierbei erreichte die Blutzuckerkurve oft ernste hypoglykaemische Werte.

Dieser hypoglykaemische Effekt des Mangans wurde bisher

noch nicht beschrieben und stellt wohl einen Einzelfall dar, wobei die genannten Autoren von einer möglichen Enzymaktivierung während der Zeit zwischen Mangangabe und der Wirkung auf den Blutzuckerspiegel sprechen. Eine Behandlung von drei weiteren jugendlichen Diabetikern mit $MnCl_2$ brachte keine Änderung der Blutzuckerkurve.

VII. Diskussion und Zusammenfassung

Am Anfang der Arbeit wurde nach einem historischen Rückblick über geographische Vorkommen und Eigenschaften des Mangans sowie über wichtige manganhaltige Erze und ihre Verwendung berichtet.

Anschließend wurde auf die Bedeutung von Mangan als Spurenelement hingewiesen und zu diesem Zweck eine Zusammenstellung des Mangangehaltes verschiedener Nahrungsmittel gebracht.

Ausführlich wurden weiterhin die Normalwerte des Mangangehaltes im menschlichen Körper sowie die Werte bei verschiedenen Erkrankungen behandelt, die in folgenden Tabellen noch einmal gegenübergestellt werden:

Mangangehalt in mg% bezogen auf des Frischgewicht

Organ	Normalwert	Laennec'Cirrhose
<u>Niere</u>	0,06 - 0,17	0,612 ; 0,65
<u>Nebenniere</u>	2,0	0,4 ; 0,275
<u>Milz</u>	0,02 - 0,05	0,20 ; 0,15
<u>Leber</u>	0,01 - 0,4	0,612 ; 0,675
<u>Lunge</u>	0,022	0,3 ; 0,26
<u>Herzmuskel</u>	0,032	0,275 ; 0,237
<u>Gehirn</u>	0,03	0,287 ; 0,275

Organ	Normalwert	BANTU-Siderose
<u>Milz</u>	0,02 - 0,05	0,502
<u>Leber</u>	0,01 - 0,4	0,687
<u>Pankreas</u>	0,076	0,80
<u>Herzmuskel</u>	0,032	0,57

Organ	Normalwert	Haemochromatose
<u>Milz</u>	0,02 - 0,05	0,25
<u>Leber</u>	0,01 - 0,4	0,50
<u>Pankreas</u>	0,076	0,337
<u>Herzmuskel</u>	0,032	0,237

Organ	Normalwert	Sichelzellanaemie
<u>Milz</u>	0,02 - 0,05	0,30
<u>Leber</u>	0,01 - 0,4	0,90
<u>Pankreas</u>	0,076	0,937
<u>Herzmuskel</u>	0,032	0,20

Organ	Normalwert	Herz- und Kreislauf- erkrankungen
<u>Niere</u>	0,06 - 0,17	0,021 - 0,180
<u>Milz</u>	0,02 - 0,05	0,004 - 0,076
<u>Leber</u>	0,01 - 0,4	0,048 - 0,155
<u>Pankreas</u>	0,076	0,049 - 0,310
<u>Lunge</u>	0,022	0,007 - 0,072
<u>Herzmuskel</u>	0,032	0,005 - 0,033
<u>Gehirn</u>	0,03	0,006 - 0,032

Organ	Normalwert	Lungenoedem, Lungen- embolie, Alkoholismus
<u>Niere</u>	0,06 - 0,17	0,040 - 0,230
<u>Milz</u>	0,02 - 0,05	0,005 - 0,036
<u>Leber</u>	0,01 - 0,4	0,064 - 0,580
<u>Pankreas</u>	0,076	0,011 - 0,250
<u>Lunge</u>	0,022	0,009 - 0,740
<u>Herzmuskel</u>	0,032	0,020 - 0,057
<u>Gehirn</u>	0,03	0,017 - 0,045

Aus dieser Gegenüberstellung ist ersichtlich, daß sich beim Gesunden der höchste Mangangehalt in den Nebennieren (2,0 mg%) findet, gefolgt von Leber (0,01 - 0,4 mg%) und Niere (0,06 - 0,17 mg%), während Schilddrüse, fetaler Thymus, Uterus und Knochen nur Spuren von Mangan aufweisen.

Eine Erhöhung der Manganwerte zeigt sich unter anderem bei der Laennec-Cirrhose in fast allen Organen (Niere, Milz, Pankreas, Leber, Lunge, Herzmuskel und Gehirn), während bei der Sichelzellanämie nur in Herzmuskel, Milz und Pankreas und bei Lungenödem beziehungsweise Lungenembolie nur in der Lunge erhöhte Werte nachzuweisen waren.

Im Gegensatz dazu finden sich bei Herz- und Kreislauferkrankungen keine signifikanten Änderungen des Mangangehaltes der untersuchten Organe.

Hinsichtlich der Diagnostik einer Manganvergiftung wäre es nun wichtig, einen Vergleich ziehen zu können zwischen den Normalwerten beziehungsweise den bei verschiedenen Erkrankungen auftretenden Manganwerten und dem Gehalt der Organe und Körperflüssigkeiten nach einer Manganvergiftung. Da sich in der Literatur jedoch keine Angaben über Organwerte bei einer Manganvergiftung finden, ist ein solcher Vergleich bisher nur bezüglich der Körperflüssigkeiten möglich.

Der von WASSERMANN und MIHAIL (1961) ermittelte Mangangehalt in Blut, Urin und Faeces soll aus diesem Grunde noch einmal in Form einer vergleichenden Tabelle dargestellt werden:

	Gruppe	Mittel- wert in mg/1000	umge- rechnet auf mg%	Differenz zwischen	Differenz signifikant
Mangan- aemie	A	0,08	0,008	B und C	ja (Grenz-
	B	0,21	0,021	A und C	ja wert)
	C	0,26	0,026	A und B	ja
Mangan- urie	A	0,012	0,0012	B und C	nein
	B	0,74	0,074	A und C	ja
	C	0,69	0,069	A und B	ja
Mangan in Faeces	A	12,6	1,26	B und C	nein
	B	54,8	5,48	A und C	ja
	C	61,4	6,14	A und B	ja

Gruppe A = Vergleichspersonen
 Gruppe B = Gesunde Bergwerksarbeiter
 Gruppe C = Arbeiter mit chronischer Mangan-
 vergiftung

Bei Arbeitern in Manganminen findet sich also ein - im Vergleich zu Kontrollpersonen - signifikant höherer Mangan-gehalt in Blut, Urin und Stuhl, während eine Unterscheidung zwischen gesund erscheinenden und manifest erkrankten Arbeitern an Hand dieser Werte nicht möglich ist.

Im Blut konnte SCHÜRMANN (1956) bei gewerblicher Manganvergiftung darüber hinaus einen fast neunfachen Anstieg der normalen Mangangehaltes feststellen, während OLTRAMARE (1963) und BITTRICH (1956) eine zweieinhalb beziehungsweise dreimal höhere Manganausscheidung im Stuhl nachwiesen.

Auf Grund dieser Untersuchungen lassen sich aber noch keine absolut sicheren Werte bei Vergiftungen angeben, da die Anzahl der Fälle zu gering war. Es müssen also in Zukunft nach Vergiftungen genaue Analysen des Mangangehaltes der einzelnen Organe vorgenommen werden.

Bis zum Vorliegen der Ergebnisse einer größeren Anzahl derartiger Untersuchungen stützt sich die Diagnostik der Manganvergiftung auf die charakteristische Symptomatik, die in dieser Arbeit eingehend beschrieben wurde.

Die wichtigsten Schäden der - beim Menschen nur als chronische Erkrankung beschriebenen - Manganvergiftung sind im Bereich des ZNS lokalisiert, wobei die manifeste Erkrankung unter dem Zeichen eines striären extrapyramidalen Syndroms, neben bulbären Symptomen und vasomotorischen Störungen verläuft.

In einem weiteren Teil dieser Arbeit wurde über die pathologische Anatomie sowie über die Pathogenese der Manganvergiftung berichtet. Da letztere bis heute nur auf hypothetischen Annahmen beruht, wäre es begrüßenswert, wenn auch in dieser Beziehung gezielte Untersuchungen am menschlichen Sektionsmaterial durchgeführt werden könnten.

Anschließend wurde ein Überblick über die differential-

diagnostisch wichtigen Krankheiten gebracht, von denen die größte Bedeutung dem Morbus Parkinson zukommt.

Bezüglich der Therapie sind zwar heute durch das Ca-EDTA (Calciumaethyldiamintetraessigsäure) neue Wege erschlossen worden, aber dennoch müssen die Ergebnisse, insbesondere bei Schwererkrankten als unbefriedigend bezeichnet werden. Das Hauptaugenmerk hat sich daher auf die Prophylaxe der Manganvergiftung zu richten, die in der Hauptsache aus technischen Arbeitsschutzmaßnahmen sowie Einstellungs- und regelmäßigen Reihenuntersuchungen besteht.

In einem besonderem Kapitel wurde über die bei Manganarbeitern relativ häufig auftretende und zu einem hohen Prozentsatz letal verlaufende Manganpneumonie sowie über die akute Kaliumpermanganatvergiftung berichtet.

Schließlich wurde die therapeutische Anwendung von Manganverbindungen kurz gestreift, über die sich in der Literatur jedoch nur unbedeutende Angaben finden. Eine therapeutische Aufnahme wäre bei der Bewertung von Analysenergebnissen in Rechnung zu stellen.

VIII. Literaturverzeichnis

1. AMBROSIO, L., MAZZA, V. and ROZERA, G.
Behavior of the complementary power and protein
picture in experimental mercury and manganese
poisoning.
Fol.med., Napoli 42, 1255 (1959)
2. ANSOLA, J., UIBERALL, E. et ESCUDERE, E.
L'intoxikation par le manganèse en Chile.
Rev.med., Chile 72, 311 (1944)
3. ARKHIPOVA, O.G.
Mechanism of action of the new antiknock compound
manganese cyclopentadienyltricarbonyl on the organism.
Fed.Proc. 23, 51 (1964)
4. ASHIZAWA, R.
Über einen Sektionsfall von chronischer Manganver-
giftung.
Jap.J.Med.Sc. 1, 173 (1927)
5. BAADER, E.W.
Eine Reisestudie über schweren Manganismus bei
ägyptischen Mangangrubenarbeitern.
Arch.Gewerbepath. 2, 477 (1939)

6. BAADER, E.W.
Klinische Grundlagen der 46 meldepflichtigen Berufskrankheiten.
5. Auflage (1960) Urban und Schwarzenberg München-Berlin
7. BAADER, E.W.
Handbuch der gesamten Arbeitsmedizin.
Arbeitspathologie: Berufskrankheiten Bd. II (1961)
Urban und Schwarzenberg München-Berlin-Wien
8. BABICKA, J.
Gold in Lebewesen.
Mikrochemie 31, 202 (1943)
9. BARKADSE, Z.I.
zit. bei WASSERMANN, M. and MIHAIL, G.
Research on occupational pathology of miners in manganese mines.
Arch.Gewerbepath. 18, 632 (1961)
10. BERSIN, Th.
Biochemie der Mineral- und Spurenelemente.
Akademische Verlagsgesellschaft Frankfurt am Main (1963)

11. BILEK, K., MISCHER, W., PISKAZECK, K. und ROTHE, K.
Der Mangengehalt der menschlichen Leber in Abhängigkeit vom Lebensalter und Geschlecht.
Zschr. Alternforschung 13, 23 (1959)
12. BITTRICH, K.
Zentrale Vestibularisstörung bei chronischer Manganvergiftung.
H N O - Wegweiser 5, 362 (1956)
13. BOUR, H. et MEHLEN, R.
A propos de l'utilisation d'un sel de manganèse original. L'Abietate de manganese dans le traitement des affections allergiques et la modification du terrain sur lequel elles se manifestent.
Presse med. 67, 1700 (1959)
14. BOYER, J.
Anfangssymptome der chronischen Manganvergiftung.
Encéphale, Paris 43, 500 (1954)
15. BRÜCKMANN, G. and ZONDECK, S.G.
Iron, copper and manganese in human organs at various ages.
Biochem. J. 33, 1845 (1939)

16. BUBAREW, A.
Über die Schädlichkeiten, die mit der Verladung des Mangans auf den Schiffen verbunden sind.
Gig.truda Moskau 6, 85 (1931)
17. BÜTTNER, H.E. und LENZ, E.
Über die Möglichkeit von Manganschäden im Braunschteinwerk.
Arch. Gewerbepath. 7, 672 (1937)
18. BUTT, E.M., NUSBAUM, R.E., GILMOUR, T.C. and DIDIO, S.L.
Trace metal patterns in disease states: Hemochromatosis, Bantu-Siderosis and Iron Storage in Laennec¹ Cirrhosis and Alcoholism.
Amer.J. of Clin. Pathol. 30, 43 (1960)
19. CALVET, J.P.
Les tentatives d'avortement a l'aide de permanganate de potassium.
Presse med. 68, 1525 (1958)
20. CANNAVAN, M.M., COBB, St. und DRINKER, C.K.
Mangan-Vergiftung.
Slg. Vergiftungsf. 5, 197 (1934)
21. CHARLES, L.R.
Manganese toxaemia with special reference to the effects of liver feeding.
Brain, London 50, 30 (1927)

22. COMENS, P.
Chronic intoxication from hydralazine ressembling
disseminated lupus erythematosus and its apparent
reversal by manganese.
Chem.Abstr. 54, 15677 (1960)
23. COUPER, J.
zit. bei BAADER, E.W.
Klinische Grundlagen der 46 meldepflichtigen Be-
rufskrankheiten.
5. Auflage (1960) Urban und Schwarzenberg München-
Berlin
24. DANTIN GALLEG0, J.
zit. bei WASSERMANN, M. and MIHAIL, G.
Research on occupational pathology of miners in
manganese mines.
Arch. Gewerbepath. 18, 632 (1961)
25. DAVIS, G.
Chronische Manganvergiftung.
J. Industr.Hyg. 3, 231 (1921)
26. DENNIG, H.
Lehrbuch der inneren Medizin
Georg Thieme Verlag Stuttgart II. 1966

27. DUBUISSON, M. et THOMAS, F.
Recherches sur la distribution du manganèse chez
quelques mammifères.
Ann.physiol.physicochim.biol. 5, 857 (1929)
28. EHRHARDT, W.
zit. bei BAADER, E.W.
Klinische Grundlagen der 46 meldepflichtigen Berufs-
krankheiten.
5. Auflage (1960) Urban und Schwarzenberg München-
Berlin
29. ELSTAD, D.
Beobachtungen über Manganpneumonien.
Nord.med. 3, 2227 (1939)
30. EMBDEN, H.
Über eine Nervenkrankheit nach Manganvergiftung.
Münch.med.Wschr. 43, 1852 (1901)
31. L'EPEË, P. und VILLAR, J.
Krimineller Abort durch Kaliumpermanganatkomprimat.
Ann.méd.lég. Paris 37, 158 (1957)
32. FLINN, R.H., NEAL, P.A. und FULTON, W.B.
Zwei chronische Manganvergiftungen in einer Mangan-
mühle.
Publ.Health Bull. 247, 1 (1940)

33. FREISE, F.W.
Berufskrankheiten von Manganerzbergleuten und
-verladern. Beobachtungen aus brasilianischen Be-
trieben.
Arch. Gewerbepath. 4, 1 (1932)
34. FÜHNER, H.
Medizinische Toxikologie.
Georg Thieme Verlag Stuttgart (1951)
35. GINSBURG, D.A.
Some electroencephalographic indices in chronic
poisoning with manganese.
Gig. truda Moskau 6, 37 (1962)
36. GMELIN, C.
zit. bei HENTSCHEL, K.H.
Die Manganvergiftung und ihre therapeutische Be-
einflussung.
Inaug.Diss.Med.Akademie Erfurt (1961)
37. GRÜNSTEIN, A.M. und POPOWA, N.
Experimentelle Manganvergiftung.
Arch.Psychiatr. 87, 742 (1929)
38. HEGGLIN, R.
Differentialdiagnose innerer Krankheiten
Georg Thieme Verlag Stuttgart (1966)

39. HEINE, W.
Beobachtungen und experimentelle Untersuchungen über
Manganvergiftungen und "Manganpneumonien".
Zschr.Hyg.Leipzig 125, 3 (1944)
40. HENDRYCH, F. und KLIMESCH, K.
Gibt es eine chronische Eisenvergiftung?
Arch.exper.Path.Pharmak. Leipzig 178, 175 (1935)
41. HENTSCHEL, K.H.
Die Manganvergiftung und ihre therapeutische Be-
einflussung.
Inaug.Diss.Med. Akademie Erfurt (1961)
42. HOPPE-SEYLER/THIERFELDER,
Handbuch der physiolog.- und patholog.-chem.
Analyse.
Springer Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg (1955)
43. JAKLINSKI, A. und JAKLINSKA, A.
Tod nach irrtümlichen Einnehmen von Kaliumpermanganat.
Arch.med.sadowej. 10, 130 (1958)
44. JAKSCH, R. v.
Die Vergiftungen.
1, 231 Wien und Leipzig (1910)

45. JÖTTEN, K.W.
Tierexperimentelle Untersuchungen über Lungenveränderungen nach Manganstaubinhalation.
Arbeitsschutz 3, 314 (1939)
46. JONEK, J. JONDERKO, G. und PACHOLEK, A.
Histochemische Nierenuntersuchungen nach chronischer Manganvergiftung.
Arch.Gewerbepath. 21, 347 (1965)
47. JONEK, J., OLKOWSKI, Z. and JONDERKO, G.
Cytochemical studies on the behaviour of thiamine phosphatase, NADH_2 -tetrazolium reductase and acid phosphatase in the cerebellum of rabbits chronically poisoned with manganese.
Arch. Gewerbepath. 22, 1 (1966)
48. KEHOE, R.A., CHOLAK, J. and STORY, R.V.
A spectrochemical study of the normal ranges of concentration of certain trace metals in biological materials.
J.Nutrit. 19, 579 (1940)
49. KIRCHER, J.P. and RITTER, J.
Cortical lesions in manganese poisonings.
Rev.neurol. Paris 104, 362 (1961)
50. KORS, A.
Berufskrankheiten.
Verlag Technik Berlin (1952)

51. LANGE, J., REINL, W. und STUMPF, K.E.
Zur Therapie der chronischen Manganvergiftung mit
Komplexbildnern.
Med.Klin. 21, 848 (1964)
52. LEMANN, H. und PICHLER, E.
Über den Lactoflavingehalt des ZNS und seine Be-
deutung.
Arch.Psychiatr. 114, 265 (1941)
53. LLOYD DAVIES, T.A. and HARDING, H.E.
Manganese pneumonitis.
Brit.J.Industr.Med. 3, 111 (1946)
54. LLOYD DAVIES, T.A. and HARDING, H.E.
Manganese pneumonitis. Further clinical and
experimental observations.
Brit.J.Industr.Med. 6, 82 (1949)
55. LEVI, H.
Die Anwendung der künstlich radioaktiven Isotope
in Medizin und Biologie.
Referat in den Wissenschaftlichen Tabellen.
Documenta Geigy, J.R. Geigy A.G. (1960)
56. LEWY, F.H. und TIEFENBACH, L.
Die experimentelle Manganperoxydencephalitis.
Zschr.Neurol. 71, 303 (1921)

57. LUTIER, F.
Le manganisme dans l'industrie des piles
electriques.
Presse med. 71, 661 (1963)
58. MELLA, H.
Experimentell erzeugte Basalganglionsymptome bei
Rhesusaffen.
Arch.Neurol.Psychiatr. 11, 405 (1924)
59. MEYER, A.
Experimentelle Vergiftungsstudien. III. Gehirn-
veränderungen bei experimenteller Blausäurever-
giftung.
Zschr.Neurol. 143, 333 (1933)
60. MEYER, A. und BLUME, W.
Experimentelle Vergiftungsstudien. IV. Folgeer-
scheinungen der Nekrose am ZNS. Histopathologi-
scher Teil.
Zschr.Neurol. 149, 678 (1934)
61. MOESCHLIN, S.
Klinik und Therapie der Vergiftungen.
Georg Thieme Verlag Stuttgart (1964)
62. MORICHAU-BEAUCHANT, G.
Manganese-pneumonia.
J.frc.med.chir.thorac. 18, 301 (1964)

63. MULLER, M. et TISSIE, M.
Accidents professionnels dus au manganisme.
Arch.Mal.Profess. 10, 3 (1949)
64. NAZIF, M.
zit. bei BAADER, E.W.
Klinische Grundlagen der 46 meldepflichtigen Berufskrankheiten.
5. Auflage (1960) Urban und Schwarzenberg München-Berlin
65. OLTRAMARE, M., TCHICALOFF, M., DESBAUMES, P. et HERMANN, G.
Intoxication au manganèse chez deux soudeurs à l'arc.
Praxis 52, 945 (1963)
66. PARNITZKE, K.H. und PFEIFFER, J.
Chronische Braunsteinvergiftung, Klinik und pathologische Anatomie.
Arch.Psychiatr. 192, 405 (1954)
67. PENALVER, R.
Manganese poisoning.
Industr.Med.Chicago 24, 1 (1955)
68. PENALVER, R.
Manganese poisoning.
Industr.Med.Chicago 25, 489 (1956)

69. PENDEFUNDA, G. KLEINSTEIN, I., RUCINSCHI, St.,
HUDAH, S., FAIGHELIS, C. and SERBAN, F.
A clinical study of manganese poisoning.
Rev.med.roumaine 4, 43 (1960)
70. PENTSCHEW, A. und KASSOWITZ, H.
Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung ver-
schiedener Metallsalze auf das ZNS von Kaninchen.
Arch.exper.Path.Pharmak. Leipzig 164, 667 (1932)
71. PENTSCHEW, A.
Probleme der Permeabilitätspathologie im Gehirn.
Arch.Psychiatr. 185, 345 (1950)
72. PFEIFFER, J.
Pathogenese der zentralnervösen Störungen bei
chronischer Manganvergiftung.
Arch.Gewerbepath. 14, 408 (1956)
73. RAO, P.K.
Die Beziehungen des Mangans zu Leberveränderungen.
Beitr.path.Anat. 87, 599 (1931)
74. RAPOPORT, S.M.
Medizinische Biochemie.
VEB Verlag Volk und Gesundheit Berlin (1962)
75. RAMAGE, H. and SHELDON, J.H.
CLXXIII. A spectrographic analysis of human tissues.
Biochem.J.London 25, 1608 (1931)

76. REIMANN, E.K. and MINOT, A.S.
A method of manganese quantitation in biological material together with data on the manganese content of human blood and tissues.
J. Biol.Chem. 42, 329 (1920)
77. REIMANN, E.K. and MINOT, A.S.
Absorption and elimination of manganese ingested as oxides and silicates.
J.Biol.Chem. 45, 133 (1920)
78. RICHTER, R.
Degeneration of the basalganglia in monkeys from chronic disulfide poisoning.
J.Neuropath. 4, 324 (1945)
79. RITTER, J. et FECED, M.
Essais et resultats du traitement des manganiques et de la prophylaxie de l'intoxication manganique par l'E.D.T.A. Ca ou calcitétracémate disodique.
Arch.mal.prof. 21, 115 (1960)
80. RODENACKER, J.
Chem. Gewerbekrankheiten und ihre Therapie.
Vlg.Ja.A.Barth Leipzig (1951)
81. RODIER, J.
Manganese poisoning in maroccan miners.
Brit.J.Industr.Med. 12, 21 (1955)

82. RUBENSTEIN, A.H., LEVIN, N.W. and ELLIOTT, G.A.
Hypoglycaemia induced by manganese.
Nature med. 4, 14 (1962)
83. RUDAT, K.D.
Ein Fall von akuter Vergiftung mit Kaliumpermanganat.
Möschl. Kinderhk. 100, 299 (1952)
84. SCABOR, A.
Contribution à la question du manganisme.
Psychiatr. neurol., Basel 133, 221 (1957)
85. SCANDER, A. und SALLAM, H.A.
Ein Bericht über 11 Fälle von chronischer Manganvergiftung.
J. Egypt. Med. Ass. 19, 57 (1936)
86. SCHOLZ, W.
Über den Einfluß chronischen Sauerstoffmangels auf das menschliche Gehirn (auf Grund des Hirnbefundes eines 18-jährigen mit Morbus coeruleus bei angeborenem Herzfehler).
Z. Neurol. 171, 426 (1941)
87. SCHOLTEN, J.M.
On manganese encephalopathy.
Fol. psychiatr. Neerl. 56, 878 (1935)

88. SCHÜRMANN, D.
Manganvergiftung bei der Herstellung von Spurendüngemittel.
Zbl.Arbeitsmed. 5, 106 (1956)
89. SCHULER, P. and OYANGUREN, H.
Manganese poisoning. Environmental and medical study at a Chilean Mine.
Industr.Med., Chicago 26, 167 (1957)
90. SPATZ, H.
Über den Eisennachweis im Gehirn, besonders in den Zentren des extrapyramidalen-motorischen Systems.
Z.Neurol. 77, 261 (1922)
91. STADLER, H.
Zur Histopathologie des Gehirns bei Manganvergiftung.
Zschr.Neurol. 154, 62 (1936)
92. TAEGER, H.
Die Klinik der entschädigungspflichtigen Berufskrankheiten.
Springer Berlin (1941)
93. TIPTON, I.H.
The distribution of trace metals in human body.
In: Metal binding in medicine, ed. by M.J. Seven and L.A. Johnson
J.B. Lippincott-Company Philadelphia (1960)

94. TOLGSKAJA, M.S.
Morphologische Veränderungen im ZNS bei experimenteller Vergiftung mit Manganverbindungen.
Zschr.Neuropath. 52, 32 (1952)
95. LA TORACCA, F.
Experimental research on the action of liver-protective treatment in acute manganese chloride poisoning.
Polia Med.Napoli 45, 538 (1962)
96. VARGA, P.
Tödliche Kaliumpermanganatvergiftung.
Slg.Vergiftungsf. 2, 101 (1938)
97. VIGLIANI, E.C.
Y-a-t-il une pneumonie manganique?
Collana publ.Inst.med.industr.Torino 15, 1 (1937)
98. VIGLIANI, E.C.
La reparation de la silicose.
Arch.mal.prof. 19, 521 (1958)
99. VOSS, H.
Über das Vorkommen von beruflicher Manganvergiftung in der Stahlindustrie.
Arch.Gewerbepath. 2, 453 (1963)

100. VOSS, H.
Rückenmark und peripheres Nervensystem beim Ver-
mahlen von Ferromangan.
Arch.Gewerbepath. 10, 550 (1941)
101. WASSERMANN, M. and MIHAIL, G.
Research on occupational pathology of miners in
manganese mines.
Arch.Gewerbepath. 18, 632 (1961)
102. Wissenschaftliche Tabellen
Documenta Geigy J.R. Geigy A.G. (1960)
103. WYNTER, J.E.
The prevention of manganese poisoning.
Industr.Med. 31, 308 (1962)

Zum Schluß der Arbeit erlaube ich mir, Herrn Prof. Dr. Dr. E. Weinig für die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes an seinem Institut meinen Dank auszusprechen.

Mein besonders herzlicher Dank gilt auch Frau Privatdozentin Dr. Dr. M. Geldmacher-v. Mallinckrodt für die Überlassung des Themas, für ihre außergewöhnlich große Hilfsbereitschaft und den zu jeder Zeit so freundlich erteilten Rat.

Lebenslauf

Am 6. April 1940 wurde ich als Tochter des Handwerkers Wilhelm Klarmann und seiner Ehefrau Hildegard, geb. Ullrich, in Berlin geboren.

Die Volksschule absolvierte ich in Berlin-Hohenschönhausen, um anschließend an die Oberschule in Berlin-Weißensee zu gehen.

Im September 1958 besuchte ich die medizinische Fachschule in Berlin-Friedrichshain, wo ich im Juli 1960 meine Anerkennung als staatlich geprüfte Masseurin und medizinische Bademeisterin erhielt.

An der Abendschule in Berlin-Friedrichshain legte ich 1961 die Reifeprüfung ab, um im Wintersemester 1961/62 an der "Humboldt-Universität" Berlin mit dem Medizinstudium zu beginnen.

Mein Studium setzte ich im Sommersemester 1963 an der "Friedrich-Alexander-Universität" Erlangen fort und bestand die ärztliche Vorprüfung im April 1964. Im Juli 1967 legte ich in Erlangen das Staatsexamen ab.

Seit dem 11.4.1963 bin ich mit dem Arzt Dr.med. Götz Neumann aus Berlin verheiratet.

Offsetdruck - Fotodruck

- J. Hogl, 8520 Erlangen, Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Telefon 22990 -